

Injerto de membrana amniótica bicapa con micropuntura estromal anterior para el tratamiento paliativo de la queratopatía bullosa

Martín Javier Arroyo, Gustavo Galperin

Servicio de Córnea, Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze, Buenos Aires.

Resumen

Objetivo: Determinar si el trasplante de membrana amniótica con micropunturas puede ser útil en el tratamiento de la queratopatía bullosa sintomática en pacientes con bajo pronóstico visual o en espera de queratoplastía.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo. Se realizó injerto de membrana amniótica con micropunturas a 18 ojos de 18 pacientes consecutivos con queratopatía bullosa dolorosa de distinto origen, no susceptible de pronta queratoplastía, en el Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze. Se valoró el uso de lente de contacto prequirúrgica, la existencia de dolor, defectos epiteliales, presencia de bullas y permanencia de membrana amniótica a los 1, 2, 4, 6 meses y al año de la cirugía.

Resultados: Hasta el año de seguimiento ningún paciente presentaba dolor ni bullas, solo simple molestias comparadas con el dolor prequirúrgico (que no cede con analgésicos [grado 3]) que poseían todos los pacientes antes de la cirugía. No hubo necesidad de reoperación ni colocación de LC luego del mes de operados.

Conclusiones: El trasplante de membrana amniótica de doble capa junto a micropunturas constituye una buena opción quirúrgica paliativa y terapéutica en el manejo de pacientes con queratopatía bullosa dolorosa en espera de queratoplastía con o sin pronóstico visual, que brinda además una reducción de la inflamación ocular y de la neovascularización corneal.

Palabras clave: Queratopatía bullosa, trasplante de membrana amniótica, micropuntura estromal anterior.

Los autores no poseen ninguna financiación o intereses comerciales en el material ni en el método mencionado.

Amniotic membrane graft with anterior stromal micropuntura for the palliative treatment of bullous keratopathy

Abstract

Purpose: Determining whether the transplantation of amniotic membrane with micro punctures may be useful in the treatment of bullous keratopathy symptomatic patients with low visual prognosis or awaiting keratoplasty.

Methods: Interventional prospective study. We performed amniotic membrane graft with micro-punctures in 18 eyes of 18 consecutive patients with painful bullous keratopathy in the Eye Hospital Dr. Pedro Lagleyze. We evaluated the use of contact lens pre-surgery, the existence of pain, epithelial defects, presence of bullae and permanence of amniotic membrane at 1, 2, 4, 6 months and one year after surgery.

Results: Until one year of follow up no patient had pain or bullae again, just simple discomfort sometimes compared with pre-surgical pain pre-exists (grade 3) wich had all patients before surgery. There was no need reoperation, contact lens until one year after surgery.

Enxerto de membrana amniótica de camada dupla com micropuntura estromal anterior para o tratamento paliativo da ceratopatia bolhosa

Resumo

Objetivo: Determinar se o transplante de membrana amniótica com micropunturas pode resultar útil no tratamento da ceratopatia bolhosa sintomática em pacientes com baixo prognóstico visual ou em espera de ceratoplastia.

Materiais e métodos: Estudo prospectivo. Foi realizado enxerto de membrana amniótica com micropunturas a 18 olhos de 18 pacientes consecutivos com ceratopatia bolhosa dolorosa de distinta origem, não suscetível a pronta ceratoplastia, no Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze. Se valorou o uso de lente de contato pre-operatória, a existência de dor, defeitos epiteliais, presença de bolhas e permanência de membrana amniótica aos 1, 2, 4, 6 meses e ao ano da cirurgia.

Resultados: Até o ano de seguimento nenhum paciente apresentava dor nem bolhas, apenas simples moléstias comparadas com a dor pré-cirúrgica (que não cede com analgésicos [grau 3]) que possuíam todos os pacientes antes da cirurgia. Não houve necessidade de reoperação nem de colocação de LC logo do mês de terem sido operados.

Conclusões: O transplante de membrana amniótica de dupla camada junto a micropunturas constitui uma boa opção cirúrgica paliativa e terapêutica no manejo de pacientes com ceratopatia bolhosa dolorosa em espera de ceratoplastia com ou sem prognóstico visual, que brinda também, uma redução da inflamação ocular e da neovascularização corneana.

Palavras chave: Ceratopatia bolhosa, transplante de membrana amniótica, micropuntura estromal anterior.

Recibido: 18 de mayo de 2014.

Aceptado: 29 de mayo de 2014.

Correspondencia a:

Dr. Martín J. Arroyo
Servicio de Córnea,
Hospital Oftalmológico
Dr. Pedro Lagleyze
Av. J. B. Justo 4151
Buenos Aires
Teléfono: 4581-0645
martinjarroyo@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)
2014; 7(2): 39-46

Introducción

La queratopatía bullosa (QPB) es una patología causada por la descompensación endotelial corneal y caracterizada por edema corneal y formación de vesículas o bullas epiteliales que causan disminución de la visión y dolor, que pueden explicarse por los cambios histopatológicos del estroma corneal y del epitelio. Alguna de las alteraciones que llevan a la descompensación endotelial son —entre las más frecuentes—: la cirugía de catarata, el glaucoma no controlado, el fracaso de

queratoplastia y la distrofia endotelial de Fuchs, entre otras¹.

La hidratación masiva de la córnea provoca adelgazamiento y ruptura en la membrana de Bowman y escasa adherencia epitelial con formación de bullas y erosiones recurrentes. El tratamiento de elección en presencia de potencial visual es la queratoplastia penetrante o lamelar endotelial. Cuando este potencial visual está limitado o bien el transplante de córnea no es una opción razonable, se realizan diferentes alternati-

Tabla 1. Clasificación del dolor.

GRADO 0	Sin dolor
GRADO I	Dolor soportable
GRADO II	Dolor que cede con analgésicos
GRADO III	Dolor que no cede con analgésicos

vas para reducir el dolor, como el uso de lentes de contacto terapéuticas (LCT)²⁻³, de recubrimientos conjuntivales⁴⁻⁵, punciones estromales⁶ o queratotomías anulares, entre otras⁷.

La complicación más severa del edema corneal prolongado es la queratitis ulcerativa con potencial riesgo de infección que ocurre en el 4.7% de los pacientes⁸.

La utilización en los últimos años de la membrana amniótica (MA) como tratamiento de diferentes afecciones de la superficie ocular ha supuesto un importante cambio en la manera de actuar ante esa patología. Se implementó principalmente como fuente de membrana basal capaz de aportar diferentes factores de crecimiento al entorno corneal⁹, como así también para ayudar con el desarrollo de progenitores de células epiteliales, prolongando su vida y manteniendo la capacidad de clonación¹⁰.

Cuando se usó la MA para el tratamiento de reconstrucción de la superficie corneal¹¹⁻¹² y conjuntival¹³⁻¹⁴, en múltiples trabajos se apreció el beneficio en la epitelización y la reducción de inflamación¹⁵, fibrosis¹⁶, vascularización, y ulceración. Basado en estos beneficios reportados, se decidió realizar este estudio para comprobar si la MA puede utilizarse como alternativa en el tratamiento para aliviar el dolor y reducir los defectos epiteliales en pacientes con QPB sintomática⁹.

Materiales y métodos

Se realizó un trabajo prospectivo, no comparativo, no randomizado de serie de casos de 18 ojos en 18 pacientes con QPB del servicio de córnea

del Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze desde enero del 2008 hasta enero de 2012, completando el período mínimo de seguimiento de un año por paciente, que presentaban dolor intratable, fotofobia, epífora y sensación de cuerpo extraño, no susceptibles de queratoplastia o en lista de espera para ella.

Criterios

Los criterios de exclusión fueron:

- Glaucoma no controlado
- Uveítis activas
- Infecciones
- Impedimento para comprender el protocolo y la naturaleza del estudio
- Queratoplastia a realizarse en un plazo breve
- Menores de 18 años
- Embarazadas

Se tomaron fotografías con lámpara de hendidura pre y postoperatorias. La epitelización corneal se controló con colirio de fluoresceína al 0.25%. Se registraron también los datos clínicos previos como edad, sexo, agudeza visual, presión intraocular, ecografía, grado de dolor, etiología de QPB, tratamiento previo, restos de MA y complicaciones.

Se respetó la declaración de Helsinki para este estudio y la aprobación del comité de ética del Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze.

En todos los pacientes con excepción de cuatro, la etiología de la queratopatía bullosa fue la cirugía de catarata, dos fueron postransplante penetrante de córnea y otros dos por glaucoma; entre estos, uno agudo y el otro crónico.



Figura 1a. Prequirúrgico.

Figura 1b. Posquirúrgico (24 horas).

Figura 1c. Posquirúrgico (1 año).



Figura 2a. Prequirúrgico.

Figura 2b. Posquirúrgico (1 mes).

Figura 2c. Posquirúrgico (1 año).

Se obtuvo consentimiento informado específico del tratamiento a realizarse en todos los casos. Las cirugías se realizaron con anestesia tópica.

Se clasificó el dolor en cuatro grados antes de realizar la cirugía y después de ella, al mes y a los seis meses: grado 0: no dolor; grado I: dolor soportable; grado II: dolor que cede con analgésicos; grado III: dolor que no cede con analgésicos (tabla 1)¹⁷.

Obtención y preparación de la membrana amniótica

Las MA utilizadas fueron provistas por el banco de tejidos del hospital de pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" previo envío del protocolo de solicitud correspondiente.

Las MA se encuentran criopreservadas y provienen de placentas obtenidas de cesáreas electi-

vas de madres clínicamente estudiadas y seronegativas para virus de hepatitis B y C, HIV 1 y 2, HTLV 1 y 2 y sífilis pre y posparto.

La placenta se sometió entonces a flujo laminar y se enjuagó con solución fisiológica balanceada de Earle, combinado con penicilina, estreptomina, neomicina y anfotericina B.

Luego se separó el amnios del resto de la placenta por disección roma, se extendió sobre papel de nitrocelulosa con la superficie epitelial hacia arriba. Una vez adherida se cortó el papel en fragmentos de 16 cm cuadrados y se preservó en medio estéril de Dubelco-Eagle modificado y glicerol a -80°C .

Se descongeló a temperatura ambiente media hora antes de utilizarse y se lavó sucesivamente en tres potes con solución de Ringer lactato mientras se preparaba el lecho quirúrgico.

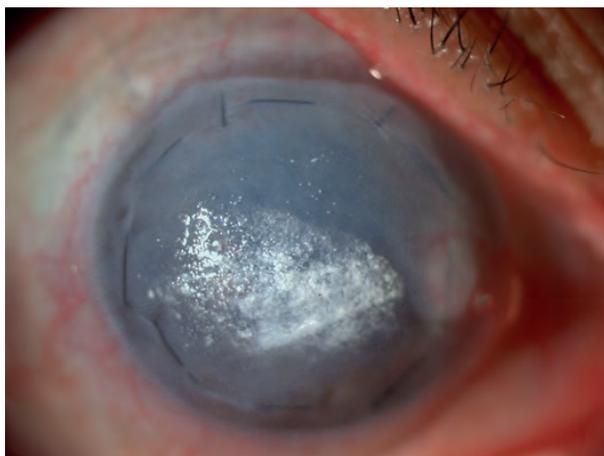


Figura 3. Depósitos de colirio de quinolonas sobre membrana.

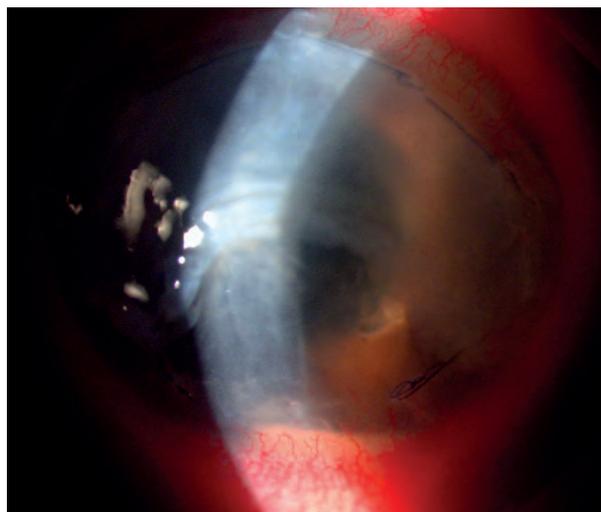


Figura 4. TASS a las 3 semanas.

Preparación del paciente y del lecho quirúrgico

Se practicó la técnica a todos los pacientes realizadas por los mismos autores de este trabajo. Consistió en anestesia local con lidocaína 2% en gel previa asepsia con yodo povidona al 10% en piel y 5% en fondos de saco. Se debridó epitelio corneal con escarificador hasta un milímetro del limbo; luego se realizaron múltiples micro-punciones con quistítomo —aproximadamente treinta—; después se colocó una doble capa de membrana amniótica con el epitelio hacia arriba, obtenida del banco de tejidos del Hospital de pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”. Se fijaron a la córnea con ocho puntos largos separados de nylon 10-0 a tres milímetros de limbo y paralelos a éste, dejándose un reborde de membrana de dos milímetros aproximadamente que sobresalía

del limbo (fig. 7), posquirúrgico de 24 horas. Se colocó lente de contacto terapéutico en todos los casos.

En el postoperatorio se indicó colirios de acetato de prednisolona 1% y moxifloxacina cada 4 horas durante un mes. La LCT fue dejada por un mes y los puntos corneales se removieron a los tres meses aproximadamente si la membrana amniótica se encontraba adherida a la córnea.

Se controlaron a las 24 horas, a los 7, 14 días, 1 mes de la cirugía y luego una vez por mes hasta los 6 meses posquirúrgicos.

Resultados

Se practicó la técnica en 18 pacientes (14 mujeres y 4 hombres), los cuales todos tenían una agudeza visual entre buena proyección luminosa a cuenta dedos a un metro y todos presentaban

dolor intratable (grado III) que interfería en sus labores habituales (tabla 1).

No se detectaron cambios significativos en la agudeza visual al año de la cirugía comparados con la visión prequirúrgica.

La etiología de la QPB fue posquirúrgica en 17 casos, de los cuales 13 fueron luego de cirugía de catarata, dentro de los cuales uno se encontraba afáquico. Entre los pacientes posquirúrgicos no operados de catarata, en dos pacientes la descompensación corneal fue posterior a trabeculectomía y otros dos por queratoplastia penetrante previa. Dentro de los no quirúrgicos, se debió a etiología herpética. Todos los pacientes tenían como mínimo un año con diagnóstico de QB.

Once de los 18 pacientes usaban LCT antes de la cirugía. Uno de los enfermos tenía 18 años el resto presentaba entre 45 y 90 años.

Uno de los pacientes que tenía transplante de córnea previo se le había realizado en otra institución un injerto de MA por QB cuatro años antes.

El 100% de los pacientes tenía restos de membrana amniótica a los dos meses de la cirugía y solo 3 no presentaban restos al menos en por lo menos un cuadrante de MA al año de seguimiento (fig. 1c). También se apreció la epitelización completa sobre la MA quedando ésta incorporada a la córnea (fig. 2c).

Un paciente presentó depósitos de quinolonas (por el tratamiento con moxifloxacina colirio posquirúrgico) sobre la membrana amniótica a los 20 días de operado, cuando tenía todavía el LCT, lo cual no ocasionó complicaciones y desapareció luego de la extracción del LCT al mes de operado (fig. 3). Otro de los pacientes presentó síndrome tóxico del segmento anterior a las dos semanas de operado (TASS), al que se le extrajo precozmente la lente de contacto, presentó cultivos negativos y resolvió con acetato de prednisolona 1% colirio a las 3 semanas (fig. 4).

Tras la cirugía se produjo la desaparición del dolor en el 100% de los casos (grados entre 0 y 1) prescindiendo el uso de LCT u otro tratamiento, excepto lubricantes a demanda.

Se observó una reepitelización completa y sin evidencias de bullas ni defectos epiteliales hasta el

año de control posquirúrgico. La agudeza visual se mantuvo estable en todos los pacientes.

No se observaron complicaciones tales como sensación de cuerpo extraño permanente, fotofobia, simbléfaron, granuloma piógeno, infección, perforación o uveítis en ningún caso.

Conclusión

El uso de la MA fue descrito en 1910 por Davis en cirugías de transplante de piel. DeRotth describió su uso para la reconstrucción conjuntival en defectos desde 1940¹⁸. En 1995 Kim y Tseng reportaron el uso de MA preservada para la reconstrucción de superficie ocular en modelos animales¹⁹.

Una gran variedad de procedimientos terapéuticos paliativos se utilizaron para tratar la QPB dolorosa. Estos tratamientos no han sido totalmente satisfactorios por una gran variedad de razones; por ejemplo, la colocación del LCT predispone a la queratitis bacteriana y la neovascularización corneal lleva a la observación frecuente de los pacientes. Por otra parte, los recubrimientos conjuntivales son insatisfactorios cosméticamente porque producen gran dolor postoperatorio y la queratotomía fototerapéutica es costosa y predispone a un aumento del riesgo de rupturas epiteliales, úlceras neurotróficas e infecciones.

Las propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas de la membrana amniótica son bien conocidas por ser un tejido sustituto ideal para la reconstrucción de la superficie ocular²⁰⁻²¹.

En la Argentina la disponibilidad de córneas para transplante no es suficiente para la necesidad de los pacientes con indicaciones de cirugía de queratoplastia, como lo son con frecuencia las bullosas, por lo que son candidatos a tratamientos paliativos en espera de recibir una córnea donante.

Así también tienen indicación de estos tratamientos los enfermos con nulo o mal pronóstico visual y el transplante de membrana amniótica con micropunciones en una opción más que válida para combatir el dolor que ocasiona la patología.

Este trabajo, pese al escaso número de pacientes que no permite realizar un estudio estadístico, permitió apreciar la mejoría de la sintomatología de la queratopatía bullosa dolorosa a corto plazo mediante el trasplante de MA de doble capa con micropunciones.

La ventaja y el éxito de esta técnica, además de la accesibilidad en la Argentina de membranas amnióticas gracias al excelente trabajo del banco de ojos del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan y la baja tasa de complicaciones, respecto de otras técnicas descriptas para reducir la sintomatología de la queratopatía bullosa dolorosa, estriban en no romper la barrera epitelial limbar, evitando la invasión corneal de epitelio conjuntival⁹. Al dejar durante un mes como mínimo el LCT, como así también realizar micropunciones, que además de drenar las bullas, ayudan a la adherencia de la membrana amniótica y la colocación de doble capa de MA con el epitelio hacia arriba. Se puede agregar que el estroma de la MA suprime la señalización de factores de crecimiento transformante B (TGF B) lo que reduce la cicatrización por la disminución de proliferación y diferenciación de los fibroblastos limbares²².

Luego de 6 meses de seguimiento no se apreció la necesidad de uso de lente de contacto terapéutico, tampoco se registraron episodios de desepitelización y la cantidad de bullas e intensidad del dolor fueron notablemente menores.

Esto hace pensar —con respecto de otros trabajos— que la combinación de la técnica con micropunciones, doble capa de membrana amniótica fijada a córnea y uso de LCT durante un mínimo de un mes, podría ser una buena opción para conseguir mejores resultados, si bien es necesario una mayor casuística y un seguimiento a largo plazo de los pacientes operados.

Por todo ello, el trasplante de membrana amniótica multicapa, previa debridación del epitelio con micropunciones y colocación de lente de contacto terapéutica por un mes, es una alternativa a mediano plazo en la mejora sintomática de la queratopatía bullosa dolorosa en espera de la queratoplastia. Esta cirugía no afecta el pronóstico visual final sino, todo lo contrario, mantiene un ojo más desinflamado y con menos vasculari-

zación corneal. Por otro lado es posible repetir el procedimiento en caso que fuera necesario.

Referencias

1. Liu GJ, Okisaka S, Mizukawa A, Momose A. Histopathological study of pseudophakic bullous keratopathy developing anterior chamber of iris-supported intraocular lens implantation. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37: 414-25..
2. Ruben M. Soft contact lens treatment of bullous keratopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975; 95: 75-8.
3. Gasset AR, Kaufman HE. Bandage lenses in the treatment of bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 376-80.
4. Smith R. Surgical relief of bullous keratopathy (Gundersen's operation). *Trans Ophthalmol Soc UK* 1965; 85: 307-16.
5. Alino AM, Perry HD, Kanellopoulos AJ, Donnenfeld ED, Rahn EK. Conjunctival flaps. *Ophthalmology* 1998; 105: 1120-3.
6. Cormier G, Brunette I, Boisjoly HM, LeFrançois M, Shi ZH, Guertin MC. Anterior stromal punctures for bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 645-8.
7. Koenig SB. Annular keratotomy for the treatment of painful bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 93-4.
8. Luchs JI, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Ulcerative keratitis in bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1997; 104: 816-22.
9. Pires RT *et al.* Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1291-7.
10. Grueterich M, Tseng SC. Human limbal progenitor cells expanded on intact amniotic membrane ex vivo. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 783-90.
11. Tsubota K *et al.* Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122: 38-52.
12. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell

- deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 431-41.
13. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 765-74.
14. Franch A, Rama P, Lambiase A, Ponzin D, Caprioglio G. Human amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: S90.
15. Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC, Tseng SC. Suppression of interleukin 1alpha and interleukin 1beta in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 444-9.
16. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea* 2001; 20: 408-13.
17. Srinivas S, Mavrikakis E, Jenkins C. Amniotic membrane transplantation for painful bullous keratopathy. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 7-10.
18. DeRotth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. *Arch Ophthalmol* 1940; 23: 522-5.
19. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damage rabbit corneas. *Cornea* 1995; 14: 473-84.
20. Tseng SC *et al.* How does amniotic membrane work? *Ocul Surf* 2004; 2: 177-87.
21. Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol* 1999; 179: 325-35.
22. Meller D *et al.* Amniotic membrane transplantation for acute chemicals or thermal burns. *Ophthalmology* 2000; 107: 980-90.