

Membrana amniótica como alternativa de tratamiento en superficie ocular

Amniotic membrane as a therapeutic option for the ocular surface

Dra. Keyly Fernández García, Dra. Leané Yeny Bonet Hernández, Dr. Urbano Rodríguez de Paz, Dra. Zulema Gómez Castillo, Dra. Madelyn Jareño Ochoa, Dra. Patricia Andújar Caba

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer la utilidad de la membrana amniótica como alternativa de tratamiento en la superficie ocular. Son abordados tópicos como las diferentes formas de obtención, preparación y conservación de la misma, sus mecanismos de acción y aplicaciones. Se consultó una bibliografía que abarca un periodo de varios años para conocer los resultados publicados sobre el trasplante de membrana amniótica humana en la superficie ocular.

Palabras clave: membrana amniótica, córnea, superficie ocular.

ABSTRACT

A literature review was made to learn about the usefulness of the amniotic membrane as a therapeutic option for the ocular surface. The different ways for obtaining, preparing, and conserving this membrane, its mechanism of action and its applications were also addressed. Literature covering several years was reviewed in order to be acquainted with the published results of the human amniotic membrane transplantation on the ocular surface.

Key words: amniotic membrane, cornea, ocular surface.

INTRODUCCIÓN

El amnion es un término griego, diminutivo de *amnós* (*amnós*), que significó cordero y por extensión el término amnion también se aplicó en la Grecia clásica a la vasija que servía para recoger la sangre en los sacrificios religiosos y a la bolsa de las membranas fetales; pero que hoy solo se aplica a la membrana fetal interna. En español se acepta amnion, pero actualmente es más frecuente expresarlo como amnios.¹

El amnion y el corion son de origen fetal. El amnion limita por su superficie interna el líquido amniótico en el que flota el feto, y por su superficie externa reviste todo el corion y el cordón umbilical. El amnios es la capa interior lisa y brillante, su superficie externa está compuesta por tejido conectivo mesenquimal.¹

El corion se adhiere por su superficie interna al amnion, y por su superficie externa a la decidua. El corion está unido a este tejido mesenquimal y está compuesto por células epiteliales. El amnion, aunque se encuentra adyacente al corion, no está completamente fusionado con él, de manera que ambos pueden separarse fácilmente mediante disección roma.¹

En el momento del parto, el amnion tiene un espesor medio de 0,2 a 0,4 mm y el corion, de aproximadamente el doble. El amnio-corion que reviste el plato placentario es un poco más grueso. La decidua es de origen materno y es la mucosa uterina de la madre, esta es transformada durante la gestación para conectar el útero materno a la superficie externa del corion y del plato placentario.²

La estructura histológica del amnion varía desde la concepción hasta el momento del parto. La membrana amniótica (MA) es una membrana resistente, transparente, delgada y rica en colágeno que reviste la lámina coriónica y la placenta, en el período del desarrollo fetal, muy similar a la piel. Para su uso, el amnios se separa de la lámina coriónica y de la placenta lo más pronto posible después del alumbramiento. La membrana amniótica no tiene conductos sanguíneos, conexiones nerviosas ni canales linfáticos. Consta de 5 capas: epitelio, membrana basal, capa compacta, capa fibroblástica y capa esponjosa.³

Si revisamos la literatura médica encontramos que los primeros trabajos en los que se utilizaron membranas fetales se realizaron hace ya casi 100 años. Davis,³ en 1910, fue el primero en utilizar membranas fetales en el trasplante de piel. Posteriormente, Stern y Sabella en 1913, emplearon la MA en el tratamiento de ulceraciones y quemaduras de la superficie cutánea.⁴ Al utilizar la MA como sustituto de los implantes cutáneos, observaron una ausencia de infecciones en las heridas limpias, una importante reducción del dolor y un aumento en la velocidad de reepitelización de la superficie cutánea traumatizada. Posteriormente, algunos autores emplearon con éxito la membrana amniótica en la reconstrucción de heridas cutáneas por traumatismo o quemadura.³ Sin embargo, durante este periodo no sólo se utilizó la MA en la reconstrucción de lesiones cutáneas por parte de cirujanos plásticos y traumatólogos, sino también tuvo indicaciones en otras especialidades de la medicina.

En oftalmología, el primero en utilizar las membranas fetales fue De Rotth, en 1940. De Rotth utilizó el amnios y el corion frescos como implante para la reconstrucción de la superficie ocular, obteniendo el éxito solo en 1 de los 6 casos en que lo intentó (probablemente estos malos resultados se debieron al hecho de incluir el corion en el trasplante). Posteriormente, Sorsby y otros usaron con éxito la amnioplastina, membrana amniótica procesada químicamente, como recubrimiento temporal, en el tratamiento de quemaduras químicas oculares. A pesar de los buenos resultados obtenidos por Sorsby en 1947, por razones desconocidas, durante un periodo de casi 50 años no se publicaron nuevos trabajos utilizando la membrana amniótica, probablemente

por problemas en el procesamiento y conservación del tejido. En 1995, Kim y Tseng introducen el trasplante de membrana amniótica preservada en el tratamiento de la patología de la superficie ocular y con ellos renace un interés generalizado por el uso de este tejido.⁵

DESARROLLO

Con este trabajo se investigó las diferentes formas de obtención, preparación y conservación de la MA así como sus mecanismos de acción y aplicaciones. Se comentan algunos resultados publicados sobre el trasplante de MA humana en la superficie ocular.

Obtención, preparación y preservación

Las técnicas de preparación y conservación de MA para su implantación quirúrgica han variado ampliamente. En estos momentos, la inmensa mayoría de trasplantes de MA que se realizan en el mundo, en sus diversas aplicaciones, se llevan a cabo con MA criopreservada sin otro tipo de manipulación. Sin embargo, continúa la búsqueda de medios de conservación alternativos que puedan facilitar su almacenamiento y distribución. Existen publicaciones aisladas sobre la utilización de la MA en fresco pero, estudios recientes realizados sobre placentas obtenidas tras partos vaginales o por cesárea encontraron contaminación bacteriana en todos los especímenes estudiados entre ellos *Estafilococos*, *P. acnes*, *Difteroides*, *Shigella* y *B. fragilis*, entre otros. De aquí la necesidad de un tratamiento previo a su implantación y de un medio de conservación que nos asegure la pureza microbiológica.⁶

En la actualidad el método que se realiza es diferente. La placenta se obtiene a partir de partos realizados mediante cesárea electiva. Previamente a la obtención de la placenta se precisa la autorización por escrito de la madre, y se sigue el mismo protocolo que para la donación de otros tejidos. Para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas en el receptor y otras complicaciones, se deben cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Madre sana, mayor de dieciocho años de edad, en pleno uso de sus facultades mentales.
- Embarazo sano y controlado por un período no menor a 6 meses.
- Feto sano, sin patología placentaria.
- Parto por cesárea programada sin ruptura de bolsa.
- Madre y feto libres de infecciones transmisibles (virales, bacterianas y de otros microorganismos).
- Consentimiento materno, médico y de un testigo.
- Serología del primer trimestre del embarazo negativa o test de amplificación de ácidos nucleicos negativos.

Criterios de exclusión:

- Factores de riesgo presentes (bisexualidad, drogadicción, tatuaje realizado hace menos de 6 meses, promiscuidad sexual, antecedentes carcelarios).
- Infección materna crónica o aguda.
- Infección fetal crónica o aguda.
- Infección o inflamación de las membranas fetales.

- Proceso legal en curso.

Asimismo será necesario que las siguientes pruebas serológicas realizadas a la donante arrojen resultados negativos: HIV I y II, VDRL, HBV (virus de la hepatitis B) y HCV (virus de la hepatitis C). Al tratarse de un donante vivo es necesario cubrir el periodo ventana para estas enfermedades. Por ello, se debe realizar el estudio en la donante en el momento del parto y con posterioridad, esperando un mínimo de 3 meses si utilizamos serologías, o un mínimo de diez días si el método utilizado es la cadena de la polimerasa recombinante (PCR).⁷

Una vez obtenida la placenta, en condiciones de esterilidad y bajo flujo laminar, se procede a su lavado, se eliminan desechos hemáticos y fetales con suero fisiológico estéril y una solución antibiótica que contiene penicilina cristalina (50 mg/mL), estreptomina (50 mg/mL), tobramicina (10 mg/mL) y anfotericina B (100 mg/mL), se puede usar neomicina (100 mg/mL) como sustituto de la tobramicina. El amnion se separa del resto de la placenta mediante disección roma a través del espacio virtual que existe entre las 2 membranas, y se coloca sobre fragmentos de papel de nitrocelulosa, con el epitelio hacia arriba y la superficie estromal en contacto con el papel. Los fragmentos de MA se conservan en recipientes independientes a -20 °C si se va a utilizar dentro del primer mes. También puede ser a -80 °C, temperatura en la cual se puede utilizar durante 2 años, junto a una sustancia crioprotectora, ya sea Eusol el cual se debe cambiar al año, o alcohol al 76 % con un periodo de recambio mensual.⁷

De esta forma se puede conservar la MA congelada y disponible. Para utilizarla es suficiente con extraerla del congelador 10 a 15 minutos antes de la cirugía, en poco tiempo se produce la descongelación a temperatura ambiente.

Otro modo de preparación consiste en la obtención de membrana amniótica liofilizada. Para esto la placenta es procesada a través de un conjunto de pasos operativos estándar en área aséptica para la separación de la MA de la membrana coriónica. Luego es lavada con agua purificada, soluciones salinas y etanol para la eliminación de proteínas solubles y grasas. A continuación la membrana es liofilizada, proceso que consiste en la eliminación del agua mediante su desecación al vacío y a muy bajas temperaturas. La liofilización es un proceso en el que se congela el tejido y entonces se introduce en una cámara de vacío para que se separe el agua por sublimación. De esta manera se elimina el agua que pasa del estado sólido al gaseoso sin pasar por el estado líquido. Todo este proceso está diseñado para lograr una conservación eficiente del tejido a temperatura ambiente. La membrana, luego de tomar muestras para el análisis microbiológico, es cortada, envasada y rotulada. Por último es enviada a la planta de irradiación donde recibirá una dosis preestablecida de radiación.^{8,9}

Otras preparaciones de amnion son los extractos de MA y el líquido amniótico. El extracto de MA fresca mantiene una actividad enzimática alta. Se ha usado en forma de suspensión homogeneizada de MA conservada a 80 °C, aplicándola en pacientes con úlceras corneales neurotróficas, úlceras corneales tórpidas de más de 4 meses de duración, quemaduras corneales, queratoplastias, y síndromes de Sjögren con manifestaciones clínicas graves. Se usa a dosis de 1 gota cada 4 horas, durante 2 a 4 semanas. A los 15 a 20 días de uso, las córneas suelen mejorar.¹⁰

El líquido o fluido amniótico se ha usado también en enfermedades de la superficie ocular. Durante el embarazo, el líquido de la bolsa de las aguas circula continuamente, y se renueva. Cuando se usa tópicamente en colirio, reduce la neovascularización corneal,¹¹ se estimula la reepitelización en ratones y aumenta la regeneración nerviosa en las queratoplastias con láser.¹²⁻¹⁴

Modo de implantación

Básicamente se han descrito 2 formas de implantar la MA, como injerto o como recubrimiento, según el objetivo deseado porque tienen comportamiento e indicaciones diferentes. En los casos en que se usa como injerto, el objetivo es que gracias al efecto mecánico por la propia estructura de la membrana y a la presencia de factores de crecimiento, se produzca un crecimiento del tejido epitelial por encima de la MA restableciendo la superficie ocular. Es decir, la membrana actúa como una membrana basal, favoreciendo la epitelización sobre ella a partir del epitelio sano circundante y manteniendo el fenotipo epitelial normal.¹⁵

La segunda opción es el uso de la membrana como un recubrimiento. La superficie se recubre con el fragmento de MA sobrepasando los márgenes del defecto epitelial, de manera que el objetivo es conseguir reducir el proceso inflamatorio, favorecer la reepitelización y disminuir el proceso de cicatrización bajo la membrana. Basándose en estas acciones, el recubrimiento de MA ha demostrado su utilidad en suprimir la reacción inflamatoria refractaria propia de diferentes patologías de la superficie ocular. Con esta forma de implante, cuando se retiran las suturas que fijan la membrana, ésta cae en su totalidad sin que queden restos en la superficie ocular que pudiesen comprometer la transparencia.

Para colocar la MA, esta se retira del medio de preservación, se despega del papel de filtro de nitrocelulosa, y se coloca sobre el ojo, cubriendo la superficie ocular afectada, pudiera ser toda la superficie ocular desde el borde del párpado superior hasta el borde del párpado inferior, o una parte para lo cual se puede recortar en forma rectangular, anular o circular. Si la piel de los párpados también está afectada, esta se debe cubrir con membrana amniótica. La membrana se fija a la conjuntiva y al margen de los párpados con el lado estromal (adherente) hacia abajo con puntos discontinuos, empleando preferiblemente suturas de nylon 10/0 o seda virgen 8/0 en dependencia de la afectación y del lugar de fijación (fórnix conjuntival, conjuntiva bulbar o limbo corneal). Actualmente existe una tendencia a la colocación de un injerto multilaminado, con varias capas de MA, para conseguir la cicatrización con un grosor estromal estable. Algunos autores plantean la fijación de esta en los fondos de saco superior e inferior adicionalmente con 2 suturas de seda 4/0, doblemente amarradas, que atraviesan el párpado y se anudan sobre la piel con unos refuerzos, lo cual aseguraría aún más el implante.¹⁶

Implante sin sutura mediante un conformador

Existen pacientes en los cuales el empleo de suturas resultaría perjudicial para la salud ocular debido a la reacción inflamatoria celular que esta produce, aún con los materiales menos reactivos, como el nylon. Para este tipo de pacientes en 2005 la compañía Bio-Tissue lanzó el producto ProKera, constituido por un conformador oftálmico, que incorpora membrana amniótica. El ProKera está construido de manera que el lado estromal esté en contacto con la superficie ocular y se preserva en estado congelado de manera que se mantienen las propiedades biológicas naturales de la membrana.

El Prokera, se aplica sobre la superficie ocular y aproximadamente al tercer día, la membrana amniótica se disuelve, se retira este y se coloca un lente de contacto terapéutico. Los resultados obtenidos con este procedimiento han sido satisfactorios.^{17,18}

Mecanismo de acción y efectos clínicos

Los diferentes mecanismos de acción de la MA se derivan en varias propiedades clínicas que indican su utilidad en diferentes patologías. El principal efecto clínico que posee, y

por el cual se utiliza en la mayor parte de los casos, es que permite la epitelización de los tejidos, favorece el crecimiento, adhesión y diferenciación de las células epiteliales, además de prevenir su apoptosis.

A continuación se describen cada una de las propiedades que presenta este tejido:¹⁹

1. Regula el transporte hidroelectrolítico: esto hace a la MA altamente interesante en el tratamiento de los grandes quemados pero que en oftalmología pierde parte de su importancia dado el mínimo tamaño del injerto con respecto a la superficie ocular total. Se trata de un tejido metabólicamente muy activo que regula la composición del líquido amniótico y produce gran variedad de compuestos activos (hormonas, factores de crecimiento y citoquinas).

2. Propiedad de disminuir el crecimiento bacteriano: una de las utilidades más frecuentes de la MA en oftalmología es el recubrimiento de defectos epiteliales corneales persistentes donde el evitar una infección sobreañadida es fundamental. Robson y Krizek han demostrado recuentos bacterianos menores en aquellas heridas que habían sido inoculadas con *Pseudomona aeruginosa* y recubiertas con MA que en aquellas recubiertas con injertos de piel o descubiertas.

Dado que estos autores no han podido demostrar en el tejido amniótico la presencia de un factor con actividad bacteriostática o bactericida, postulan que el cierre biológico de la herida con una más rápida instauración de un tejido de granulación bien vascularizado favorece la llegada de leucocitos y la eliminación de restos necróticos. Se supone que un mecanismo semejante sucede en el tejido corneal.

3. Escasa inmunogenicidad: de las 2 partes en que se dividen las membranas fetales (amnios y corion) es conocido que la MA se forma a partir del ectodermo fetal, por lo que un embarazo es en realidad un injerto. El cómo es posible que un feto llegue a término sin ser rechazado, es realmente difícil de comprender y puede obedecer a 2 factores. Por una parte, se ha podido constatar un cierto grado de inmunodepresión de la madre durante el embarazo, pero por otra en los tejidos fetales en contacto directo con los maternos se echan en falta la presencia de vasos sanguíneos y linfáticos y de determinados antígenos. Estas características que le permiten al feto llegar felizmente a término pueden ser las mismas que nos permitan utilizar la MA en oftalmología sin la necesidad perentoria en otro tipo de trasplantes como es el limbar o la queratoplastia penetrante: la inmunosupresión del paciente.

El lado estromal de la membrana suprime las señales del TGF- β y la diferenciación en miofibroblastos, de los fibroblastos humanos corneales y limbares, y de los fibroblastos conjuntivales normales y provenientes del cuerpo del pterigión. Este mecanismo puede explicar por qué el trasplante de MA puede también mantener el fenotipo normal de los queratocitos, por qué reduce la formación de cicatrices durante la reconstrucción de la superficie ocular y previene las cicatrices recurrentes luego de la remoción del pterigión.

El estroma de la MA también puede eliminar células inflamatorias, las estimula a que entren en una rápida apoptosis y contiene varias formas de inhibidores de proteasas. Esta capacidad explica por qué se reduce la inflamación del estroma, y la neovascularización corneal.

4. Permitir una adecuada reepitelización: de todas sus propiedades probablemente sea la más importante y la que permite que su utilización sea hoy tan popular en oftalmología. Numerosos autores utilizando muy diferentes membranas basales han llegado a la conclusión de que favorece una más rápida epitelización. Se ha visto que la MA expresa mRNA de gran número de factores de crecimiento (EGF, KGF, HGF y bFGF) que pueden favorecer la reepitelización tras su trasplante, tanto si lleva células como si no. Algunos

autores otorgan a la MA una actividad inhibidora de la proteínasa que podría ser útil en el desarrollo de agentes para el tratamiento de queratitis recidivantes. También se ha detectado en el estroma de la MA criopreservada tinción positiva para los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, agentes con conocido efecto antiangiogénico y antiinflamatorio.

5. Facilita la migración de las células epiteliales: en un trabajo experimental de Kim y Tseng se aprecia que tras el trasplante de MA algunos ojos experimentan una progresiva epitelización con una superficie relativamente transparente y escasa vascularización. Dado que las células limbares y corneales habían sido previamente eliminadas, se puede afirmar que las células que cubren la MA derivan del epitelio conjuntival. Estudios previos realizados en otros órganos ya habían llegado a la conclusión de que la presencia de una membrana basal favorece la migración de células epiteliales. Esta labor facilitadora del crecimiento y migración de las células epiteliales se ve en gran medida si la superficie de la MA es desnudada previamente de sus propias células epiteliales, como han demostrado Koizumi y colaboradores. Sin embargo, los mecanismos moleculares de esta acción favorecedora de la epitelización son todavía desconocidos.

Recientemente, Yeh y otros, han descrito una glicoproteína derivada de la MA humana, el lumican. Esta administrada de forma soluble a tejidos corneales de animales de experimentación, es capaz de favorecer la proliferación y migración de las células epiteliales, y permitir una cicatrización más rápida de las heridas.

6. Evita la vascularización de la superficie corneal: una de las características más comunes de la gran mayoría de trabajos consultados es la coincidencia en destacar la menor vascularización de la córnea en comparación con los ojos no sometidos a tratamiento con membrana amniótica. La propia avascularidad de la MA es determinante, dado que podría reducir los tejidos de granulación vascularizados y las cicatrices en el posoperatorio.

Algunos autores reportan la identificación de proteínas que se comportarían como agentes antiangiogénicos en la MA humana. Estudios posteriores realizados por Kobayashi y otros han demostrado la inhibición de la migración y crecimiento de células endoteliales de cordón umbilical tras la administración de un extracto de MA obtenido tras su digestión con colagenasas. Esto sugiere que su administración podría ser útil en las enfermedades corneales que cursan con neovascularización.

7. Favorece la diferenciación de un epitelio conjuntival a otro más parecido al corneal: el epitelio conjuntival es típicamente negativo para los marcadores AE5 y AK2 (2 anticuerpos monoclonales dirigidos contra componentes específicos de la queratina) y positivo para el AM3 (que identifica las proteínas glicosiladas de las células caliciformes, habitualmente presentes en la conjuntiva pero ausentes del epitelio conjuntival). Mientras el epitelio corneal presenta unas características tintoriales totalmente diferentes (positividad para AE5 y AK2 y negatividad para AM3).

8. Impide la apoptosis de las células epiteliales: estudios en diferentes órganos han demostrado que la presencia de una membrana basal o de una matriz extracelular es capaz de evitar la apoptosis de las células epiteliales y las rescata hacia un nuevo ciclo celular.

9. Actúa como inhibidor de la fibrosis: se ha demostrado que la membrana amniótica ejerce una *down-regulation* sobre las señales que activan la secreción de factores de crecimiento, responsables de la activación fibroblástica en el proceso de cicatrización de las heridas. Estudios muy recientes de Kim y otros sugieren que la utilización de un extracto de MA sobre una base oleosa reduce la migración de polimorfonucleares, la apoptosis de queratocitos y la peroxidación lipídica en ojos de animales de

experimentación sometidos a PRK. Esto puede sugerir que su aplicación puede ser útil en aquellos procesos que cursan con cicatrización ocular importante. El mecanismo de acción por el que consigue este efecto no es del todo conocido. La membrana amniótica constituye una capa continua de colágeno sobre la esclera que podría actuar como barrera mecánica ante la formación de fibrosis. Por otro lado, los diferentes factores de crecimiento producidos en las células epiteliales de la MA podrían ser los responsables de la modulación de la proliferación y diferenciación de los fibroblastos estromales y conjuntivales; así como la inhibición de la señal de beta-TGF39, y limitar el proceso de formación de cicatrices. Además, parece que la MA promueve la epitelización normal y el paso de citoquinas entre las células epiteliales y estromales, que podrían ser las responsables de inhibir la formación de tejido fibrótico.

10. Actúa como sello biológico: prolonga la supervivencia y la capacidad de clonación de las células progenitoras, promueve la diferenciación de las células epiteliales no caliciforme y la de las células epiteliales caliciforme en presencia de fibroblastos conjuntivales. Además, excluye células inflamatorias con propiedades antiproteasa, suprime el sistema de señalización mediante TGFB y la diferenciación miofibroblástica de los fibroblastos normales, inhibe la angiogénesis y produce efecto antimicrobiano.

Indicaciones

El implante de membrana amniótica constituye una nueva terapia quirúrgica oftalmológica que soluciona lesiones oculares en la córnea. La membrana amniótica se utiliza con éxito para la reconstrucción de la superficie conjuntival, corneal y patologías esclerales.²⁰

*En la superficie conjuntiva⁶ se emplea en la reconstrucción de la conjuntiva bulbar y/o fondo de saco conjuntival por cicatrización o grandes lesiones como tumores o neoplasias intraepiteliales, pterigión, conjuntivochalasis, simblefaron, reparación de la bula filtrante. En la superficie corneal⁵ en los defectos epiteliales persistentes, úlceras corneales, posinfecciosas (bacterianas, micóticas y virales), úlceras neurotróficas, descemetocèle y perforación corneal, queratopatía bullosa, queratopatía en banda después de la remoción quirúrgica de los depósitos calcificados, quemaduras térmicas o químicas en estado agudo, necrosis epidérmica tóxica aguda y síndrome de Stevens Johnson, algunos casos de insuficiencia de *stem cells* límbicas, algunas distrofias corneales y Sjögren primario y secundario. En las patologías esclerales⁵ como la escleromalacia, limbitis-escleritis necrotizante, perforación escleral pequeña sin prolapso del contenido ocular y síndrome de Marfán.*

En lo referente a la utilidad del trasplante de MA en los casos de insuficiencia límbica, se ha de considerar que ante una sospecha clínica de déficit de *stem cells* es conveniente realizar un estudio de la superficie corneal mediante citología de impresión para confirmar si existe y conocer su severidad. En los casos de insuficiencia parcial o hipofunción de las *stem cells*, el implante de MA puede conseguir, por los mecanismos ya comentados, estimular la actividad de estas células, y por tanto ser suficiente para conseguir la mejoría clínica. Esto constituye uno de los mayores avances en las indicaciones del implante de MA, al ofrecer una alternativa en estos casos sin la necesidad de un tratamiento posquirúrgico a largo plazo con inmunosupresores sistémicos. Por el contrario, si el déficit de *stem cells* es total, será necesario el auto o alotrasplante de limbo para conseguir una respuesta satisfactoria. Sin embargo, en estos casos, el implante de MA asociado al trasplante de limbo puede ayudar a mejorar el resultado final y disminuir la incidencia de rechazo, porque reduce la inflamación, vascularización y mejora el entorno perilímbico y la actividad de las *stem cells*.²¹

Otra tendencia actual es su aplicación en la investigación. Se utiliza como sustrato de cultivos celulares corneales (células epiteliales y limbares) para su posterior trasplante ocular.^{22,23}

Limitaciones

El trasplante de MA cuenta también con una serie de limitaciones, en las cuales él, por sí solo, no es suficiente para conseguir el éxito esperado. Como es el caso del déficit absoluto de *stem cells*. Aunque el trasplante de MA funciona en muchos casos con úlceras neurotróficas, en los ojos con alteraciones tróficas muy importantes, y en los ojos con necrosis estromales severas, la MA puede no ser suficiente para conseguir la curación. De la misma manera, en ojos con isquemia severa o con ausencia de lágrima, no conseguirá restablecer la superficie ocular, y en algunos casos, puede incluso aparecer una infección posoperatoria (no olvidar que estos pacientes carecen de los mecanismos de defensa que proporcionan la lágrima y la sangre).

A pesar de su propiedad antiinflamatoria, esta puede fracasar en ocasiones por una severa inflamación en la superficie ocular o puede ser reabsorbida rápidamente (tanto en implantes tipo injerto como recubrimiento). En estos casos puede ser necesario repetir el implante junto a un tratamiento antiinflamatorio intenso.⁵

Actualización

Resultados registrados en la literatura con los trasplantes de membrana amniótica humana en oftalmología:

- Se ha observado que entre 60 y 90 % de los pacientes con defectos epiteliales persistentes corneales curan exitosamente.²³
- La realización del injerto de MA en los primeros 10 días, después de quemaduras químicas y térmicas de la superficie ocular, maximiza su efecto beneficioso, y se propone como tratamiento de primera línea.^{9,24}
- Igualmente ha resultado útil en pacientes con queratopatía en banda sintomática después de la remoción de los depósitos corneales calcificados, lo cual ha favorecido la epitelización completa y la observación de la superficie corneal lisa de manera estable.²⁵
- La reconstrucción de la superficie ocular en pacientes con penfigoide cicatrizal ha demostrado una buena efectividad en la mayoría de los casos.²⁶
- Se realizó injerto de MA en 5 pacientes con queratopatía bullosa sintomática, con defectos epiteliales por bullas rotas, no susceptibles de queratoplastia. A los 14 días ningún paciente presentaba dolor, defecto epitelial o bullas. Sin embargo, la desaparición progresiva de la membrana iba acompañada de aumento de la sintomatología y de las bullas. A los 6 meses, 4 de 5 pacientes necesitaban la utilización de lente terapéutica. En este estudio se concluyó que el injerto de MA reduce la sintomatología de la queratopatía bullosa a corto plazo y preserva la anatomía corneal. A los 6 meses de la cirugía, la mejoría anatómica y sintomática no evita la necesidad de la utilización de lente de contacto terapéutica.²⁷
- Existen estudios publicados que comparan la eficacia del autoinjerto conjuntival con células limbares y el injerto de MA en el pterigión primario. Se tomó una muestra que estuvo compuesta por 45 ojos de 30 pacientes tratados con exéresis, seguida de injerto

de MA, y 45 ojos de 30 pacientes quienes recibieron autoinjerto conjuntival. El seguimiento posoperatorio se realizó hasta los 12 meses de la cirugía. Como resultado se obtuvo que en el grupo al que se le realizó autoinjerto conjuntival, 2 pacientes (4,4 %) desarrollaron inflamación del injerto, de los cuales 1 caso (2,2 %) evolucionó a un granuloma, y 1 de ellos (2,2 %) presentó recidiva del pterigión. En el grupo de injerto de MA, 3 casos (6,6 %) recidivaron. El porcentaje de recidiva fue bajo para ambos grupos; pero fue más efectivo el autoinjerto conjuntival con células límbicas que el injerto de membrana amniótica.²⁸

- En pacientes con aniridia congénita e insuficiencia limbal moderada se realizó injerto de MA y se obtuvo como resultado una mejoría del cuadro a corto plazo (24 meses). Por tanto el trasplante de MA es un método efectivo, aunque transitorio, para restaurar la integridad de la superficie ocular en pacientes con aniridia que presentan una insuficiencia limbal moderada, puesto que el defecto de células madre es propio de la enfermedad y progresivo, con lo que esta técnica solo aportará beneficios temporales.²⁹

CONCLUSIONES

En conclusión podemos plantear que el uso de la MA humana en la superficie ocular facilita su curación con mínima inflamación y cicatrización al combinar la protección mecánica con factores biológicos. Las indicaciones para usar este tejido incluyen enfermedades y traumatismos de córnea, conjuntiva y esclera. Los estudios analizados demuestran que con esta modalidad de tratamiento se han obtenido resultados muy satisfactorios; se ha logrado la curación y/o reconstrucción de la superficie ocular a corto y largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartels H, Wang T. Intercellular junctions in the human fetal membranes. A freeze-fracture study. *Anat Embryol.* 1983 [citado 20 Mayo. 2011];166(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6837928>
2. Murube J, Rivas L, Rebolleda G, Candela I, Murube I, Sales-Sanz M, et al. Placenta, cordón umbilical y membrana amniótica en oftalmología. *Historia y humanidades.* 2006. [citado 15 abril 2011]. *Studium Oftalmológico.* 2006;14(2). Disponible en: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-2/06b-11.htm>
3. Alemañy J, Camacho F. Usos de la membrana amniótica humana en oftalmología. *Rev Cubana Oftalmol.* 2006 [citado 20 Mayo 2011];19(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol19_1_06/oft13106.htm
4. Stern M. The grafting of preserved amniotic membrane to burned and ulcerated surfaces, substituing skin grafts. *JAMA.* 1913 [citado 15 abril 2011];60(13). Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/60/13/973.short>
5. del Campo Z, Gris O. Aplicaciones de la membrana amniótica en patología ocular. *Annals d'Oftalmologia.* 2002;10(3):128-41.
6. Aranda Yus A. Aplicaciones de la membrana amniótica en oftalmología. España: Soc Esp Oftalmol; 2010.

7. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol*. 1997 [citado 2 febrero 2011];124(6). Disponible en: <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/9402822>
8. Franck O, Descargues G, Menguy E, Courville P, Martin J, Brasseur G, et al. Technique of harvesting and preparation of amniotic membrane. *J Fr Ophtalmol*. 2000 [citado 20 mayo 2011];23(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992071>
9. Uçakhan OO, Köklü G, Firat E. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation in acute and chronic chemical eye injuries. *Cornea*. 2002 [citado 2 febrero 2011];21(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11862088>
10. Na BK, Hwang JH, Kim JC, Shin EJ, Kim JS, Jeong JM, et al. Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitors for development of therapeutic agent of recalcitrant keratitis. *Placenta*. 1999 [citado 3 febrero 2011];20 Suppl 1. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400499800344>
11. Herretes SP, Duh E, Sikder S. Topical human amniotic fluid vs. potent antiangiogenesis protein in the inhibition of induced corneal neovascularization. Abstract program Am Acad Ophthalmol Annual Meeting; 2011.
12. Herretes S, Suwan-Apichon O, Pirouzmanesh A, Reyes JM, Broman AT, Cano M, et al. Use of topical human amniotic fluid in the treatment of acute ocular alkali injuries in mice. *Am J Ophthalmol*. 2006 [citado 3 oct. 2010];142(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876508>
13. Lee HS, Kim JC. Effect of amniotic fluid in corneal sensitivity and nerve regeneration after excimer laser ablation. *Cornea*. 1996 [citado 13 abril 2011];15(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8862929>
14. Sakuragawa N, Elwan MA, Uchida S, Fujii T, Kawashima K. Non-neuronal neurotransmitters and neurotrophic factors in amniotic epithelial cells: expression and function in humans and monkey. *Jpn J Pharmacol*. 2001 [citado 4 nov. 2010];85(1). Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjp/85/1/85_1_20/_pdf
15. Prabhasawat P, Tseng SC. Impression cytology study of epithelial phenotype of ocular surface reconstructed by preserved human amniotic membrane. *Arch Ophthalmol*. 1997 [citado 2 Oct 2010];115(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366664>
16. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT, Kawakita T, Li W, Gao YY, et al. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology*. 2005 [citado 20 mayo 2011];112(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878074>
17. Chan SM, Boisjoly H. Advances in the use of adhesives in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 [citado 20 mayo 2011];15(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15232469>
18. Reyes JM, Herretes S, Pirouzmanesh A, Wang DA, Elisseeff JH, Jun A, et al. A modified chondroitin sulfate aldehyde adhesive for sealing corneal incisions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 [citado 4 Nov. 2010];46(4). Disponible en: <http://www.iovs.org/content/46/4/1247.full.pdf+html>
19. Fontenla JR, Vázquez X, Díaz P, Gatell J, Pita D. Membrana amniótica. Características, efectos y aplicaciones en oftalmología. *JANO* [citado 4 Nov. 2010] 2003;64(1465). Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/node/2023406>
20. Fernández-Hortelano A, Moreno-Montañés J, Heras-Mulero H, Sadaba-Echarri LM. Injerto de membrana amniótica con adhesivo tisular en el tratamiento de conjuntivocalasia refractiva. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 [citado 2012 Feb 11];82(9). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000900012&lng=es

21. Muraine M, Salessy P, Watt L, Retout A, Brasseur G. Limbal autograft transplantation, eight consecutive cases. J Fr Ophthalmol. 2000 [citado 2 Oct. 2010];23(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705110>
22. Koizumi N, Fullwood NJ, Bairaktaris G, Inatomi T, Kinoshita S, Quantock AJ. Cultivation of corneal epithelial cells on intact and denuded human amniotic membrane. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 [citado 7 Dic. 2010];41(9). Disponible en: <http://www.iovs.org/content/41/9/2506>
23. Letko E, Stechschulte SU, Kenyon KR, Sadeq N, Romero TR, Samson CM, et al. Amniotic membranes inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcer. Arch Ophthalmol. 2001 [citado 2 Oct. 2010];119(5). Disponible en: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/content/abstract/119/5/659>
24. Zito E, Broderie V, Touseau O, Bourcier T, Allouch C, Laroche L. Amniotic membrane transplantation in severe corneal epithelial diseases. Preliminary results. J Fr Ophthalmol. 2002 [citado 20 mayo 2011];25(9). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515931>
25. Anderson DF, Prabhasawat P, Alfonso E, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after the primary surgical management of band keratopathy. Cornea. 2001 [citado 18 mayo 2011];20(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333320>
26. Barabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation elicits goblet cell repopulation after conjunctival reconstruction in a case of severe ocular cicatricial pemphigoid. Acta Ophthalmol Scand. 2003 [citado 18 mayo 2011];81(1). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.2003.00019.x/full>
27. López Ferrando N, Celis Sánchez J, González Del Valle F, López Mondéjar E. Injerto de membrana amniótica monocapa como tratamiento paliativo de la queratopatía bullosa. Rev Arch Soc Esp Ophthalmol. 2004 [citado 5 nov 2010];79(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912004000100007&script=sci_arttext&tlng=en
28. Perez Z, Castillo Pérez A, Escalona E, López S, Márquez S. Autoinjerto conjuntival *versus* injerto de membrana amniótica en la cirugía del pterigión primario. Rev Cubana Oftalmol. 2008 [citado 5 Nov 2010];21(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol21_1_08/oft12108.htm
29. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I. Trasplante de membrana amniótica en el tratamiento de la insuficiencia limbal moderada de pacientes con aniridia congénita. Rev Arch Soc Esp Ophthalmol. 2005 [citado 4 nov. 2010];80(9). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912005000900005&script=sci_arttext&tlng=es

Recibido: 30 de enero de 2012.

Aprobado: 8 de mayo de 2012.

Dra. *Keyly Fernández García*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41, Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: keylyfdez@infomed.sld.cu