

Trasplante de membrana amniótica: nuevas estrategias para reconstrucción de la superficie ocular

Scheffer C. G. Tseng*
Andrés Rosas Apráez**
Helga Sandoval Mejía***

*MD, PhD. Departamento de Oftalmología, Bascom Palmer Eye Institute, Universidad de Miami, Facultad de Medicina, Miami, Florida, USA.

**MD Oftalmólogo. Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lülle, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

***MD, Departamento de Oftalmología, Bascom Palmer Eye Institute, Universidad de Miami, Facultad de Medicina, Miami, Florida, USA.

Correspondencia: Dr. Rosas, Fundación Oftalmológica de Santander, Clínica Carlos Ardila Lülle, Urbanización El Bosque dos limones, arosas@altavista.net

Resumen

La membrana amniótica ha sido usada desde hace varios años como injerto o recubrimiento que permite solucionar los principales problemas de superficie ocular. La similitud histológica entre la membrana basal del amnios y la conjuntiva, permite que el trasplante sea exitoso en propiciar el crecimiento de nuevas células epiteliales progenitoras que sustituyan el epitelio dañado en superficies corneanas lesionadas. En la presente revisión se muestran las diferentes causas de lesión de la superficie ocular y las diversas alternativas para su tratamiento.

Palabras clave: Trasplante de membrana amniótica, deficiencia limbar, enfermedades de la córnea.

Introducción

La metaplasia escamosa de la superficie ocular y la conjuntivalización de la cornea son los dos tipos principales de falla de la superficie ocular. Su patogénesis está ligada a la pérdida de células epiteliales progenitoras (*Stem Cells*), a la disfunción de las mismas o a la combinación de los dos factores. Además del trasplante de células limbares progenitoras o del de conjuntiva, una nueva estrategia surge en el campo de la reconstrucción ocular: el trasplante de membrana amniótica.¹⁻⁴

Histológicamente, las células epiteliales cubren dos grandes territorios: la córnea y la conjuntiva, que se caracterizan por ser estratificadas y no queratinizadas. El papel más importante de estas células es mantener la integridad de la superficie ocular para proveer una visión clara, servir como barrera contra patógenos y brindar confort en el diario desempeño ocular.

De acuerdo con el fenotipo epitelial determinado por la citología de impresión, se pueden identificar dos alteraciones principales en la superficie ocular.¹⁻⁴

Metaplasia escamosa: Denota una transición patológica del epitelio normal estratificado no queratinizado a uno queratinizado. En la conjuntiva, la metaplasia escamosa es precedida por la pérdida de células caliciformes (Goblet). Los pacientes que presentan esta alteración refieren frecuentemente irritación ocular como resultado de una película lagrimal inestable. En los casos severos, esto se puede acompañar de ruptura de la integridad de la superficie ocular, infección y pérdida visual. Vale la pena destacar que la reconstrucción de la superficie ocular puede revertir el cambio metaplásico.

Conjuntivalización de la cornea: La deficiencia de células progenitoras se manifiesta como un reemplazo del epitelio normal de la cornea por epitelio conjuntival invasor. Este proceso se acompaña frecuentemente de vascularización superficial, inflamación crónica y pobre integridad epitelial, la cual se manifiesta como irregularidad de superficie, erosiones recurrentes y úlceras persistentes, lo cual conlleva a la destrucción de la membrana basal y crecimiento fibroso. La deficiencia de limbo se ha detectado en un número importante de enfermedades corneanas, las cuales se pueden dividir a su vez en dos grupos mayores (tabla 1).

La primera categoría incluye enfermedades caracterizadas por la pérdida de las células progenitoras, debido a la destrucción de las mismas por diferentes factores. La segunda categoría incluye diferentes causas cuyo principal componente es la disfunción del limbo. Los pacientes que sufren de deficiencia limbar se quejan principalmente de fotofobia, disminución de la visión y, en general, se consideran pobres candidatos para trasplante de cornea convencional, debido a que tan sólo una muy pequeña parte de células amplificadoras transitorias son transplantadas, con un ciclo de vida bastante corto. Además, la vascularización corneana preexistente y la inflamación, aumentan el riesgo de rechazo del injerto.

Usos de la membrana amniótica

La membrana amniótica o amnios es la capa más interna de la placenta y consiste en una estructura con una membrana basal gruesa y una matriz estromal avascular. El trasplante de membrana amniótica ha sido usado como injerto o recubri-

Tabla 1. Enfermedades corneales susceptibles de trasplante de membrana amniótica

PÉRDIDA POR DESTRUCCIÓN	DISEFUNCIÓN DEL LIMBO
Quemadura química o térmica Síndrome de Stevens Johnson Cirugías múltiples o crioterapia del limbo Queratopatía inducida por lentes de contacto Queratitis infecciosa severa Anti-metabolitos (5FU) Radiación	Aniridia Deficiencia endocrina múltiple Limbitis crónica, inflamación periférica/Desórdenes ulcerativos Queratopatía neurotrófica isquémica o neuronal Pterigio o pseudopterigio Queratopatía bulosa Idiopática

Tabla 2. Tratamiento médico y quirúrgico de la deficiencia limbar

I. Deficiencia limbar parcial y local con presencia suficiente de células amplificadoras en la cornea central:

1. Evitar el desgaste de las células amplificadoras remanentes:
 - Evitar medicamentos tóxicos, debridamiento quirúrgico de la cornea y la queratoplastia lamelar o penetrante.
 - Considerar el uso de esteroides libres de preservativo, lubricación uso de lentes de contacto desechables.
2. Promover el crecimiento de las células amplificadoras transitorias remanentes y de las primordiales limbares:
 - Considerar el debridamiento del epitelio invadido por la conjuntiva.
 - Considerar el trasplante de membrana amniótica como recubrimiento sobre la cornea y como injerto sobre la esclera perilimbar.

II. Si la deficiencia limbar es difusa pero el compromiso corneano es superficial con insuficiencia de células amplificadoras transitorias en la cornea central:

1. Considerar trasplante de membrana amniótica con trasplante de aloinjerto de limbo de cadáveres o familiares vivos en conjunto con tratamiento de ciclosporina A.
2. Considerar trasplante de membrana amniótica con autoinjerto limbar si el aloinjerto falla y si el compromiso es asimétrico.

III. Si la deficiencia limbar es difusa y severa y el compromiso corneano es profundo:

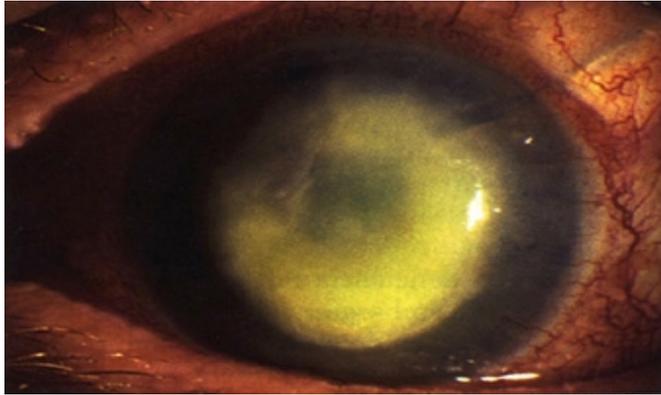
1. Primero considerar el trasplante de membrana amniótica para restaurar el ambiente estromal perilimbar
2. Realizar un trasplante de aloinjerto limbar de cadáver o familiares vivos junto con queratoplastia lamelar profunda o queratoplastia penetrante en conjunto con ciclosporina A.

miento, en diferentes subespecialidades quirúrgicas desde hace varios años. En la literatura inglesa, una membrana fetal viva, incluyendo amnios y corión, fue usada por primera vez para reconstrucción de la superficie ocular por De Roth, en 1940.

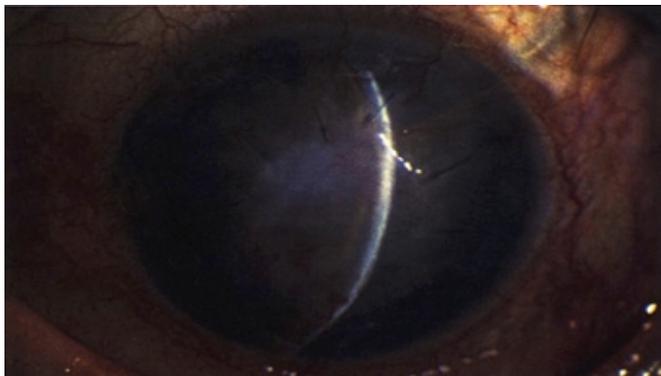
Brown, en el mismo año, propone el uso de peritoneo de conejo como recubrimiento temporal, para promover el proceso de cicatrización de superficies oculares con quemaduras agudas. Tomando esta idea, Sorsby, en 1946 y 1947, usa membrana amniótica "seca", químicamente procesada, denominada "amnioplastina", la cual fue usada como un recubrimiento temporal en el tratamiento de quemaduras oculares;^{4,5} él demostró que con intervenciones más rápidas, menor era el tiempo de hospitalización. La amnioplastina debía ser aplicada repetidamente para obtener curaciones exitosas.

En 1965, Roper-Hall revisa el tema de las quemaduras oculares y concluye que "Otros

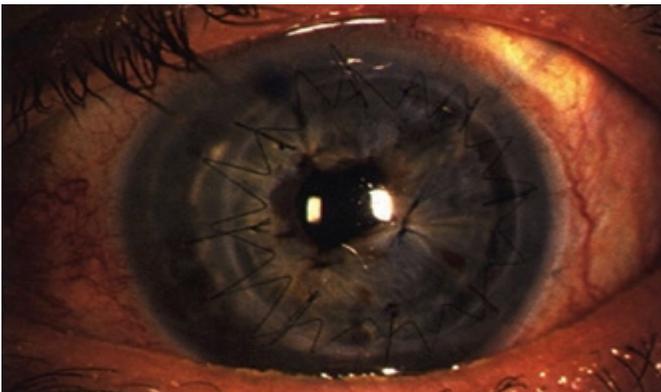
materiales tienen que ser abogados de tiempo en tiempo con entusiasmo variable, como recubrimientos temporales". En 1995, Kim y Tseng reintroducen la membrana amniótica para uso oftalmológico. Demuestran en un modelo roedor que el 40% de las córneas con deficiencia total limbar, pueden ser reconstruidas, reemplazando la superficie conjuntivalizada con membrana amniótica humana preservada. Desde la fecha, resultados cada vez más alentadores han sido publicados por diferentes autores, esto debido tal vez a una mejoría en los métodos de procesamiento y preservación, los cuales pueden mantener las propiedades inherentes del amnios. La membrana amniótica adecuadamente procesada y preservada puede ser usada en múltiples indicaciones, como injerto para reemplazar la matriz estromal de una superficie corneana dañada o como recubrimiento para prevenir insultos inflamatorios no deseados en una superficie ya comprometida o en una combinación de las dos.^{6,7}



A. Preoperatorio



3.5 meses postoperatorio



4.6 meses postoperatorio

Figura 1. Defectos epiteliales persistentes y úlceras.

Histológicamente, la membrana basal del amnios es muy similar a la conjuntiva. La parte de la membrana basal es ideal como sustrato para soportar el crecimiento de células progenitoras epiteliales, prolongando su tiempo vital y manteniendo su clonogenicidad. Esta acción explica por qué el trasplante de membrana amniótica puede ser usado para expandir colonias de células progenitoras primordiales durante el tratamiento de deficiencias de limbo y facilitar la epitelización de defectos corneanos con ulceración del estroma. En cultivos de tejido, la membrana amniótica puede soportar el crecimiento de células epiteliales exvivo, manteniendo la morfología epitelial normal y la diferenciación. Las células epiteliales resultantes de este cultivo sobre membrana amniótica pueden ser transplantadas para reconstruir superficies corneanas lesionadas (figura 1).

El trasplante de membrana amniótica también puede ser usado para promover la diferenciación de células Goblet del epitelio conjuntival in vivo.^{8,9}

El lado estromal de la membrana contiene una matriz de componentes únicos que puede suprimir la proliferación y diferenciación de miofibroblastos de la córnea humana normal y fibroblastos limbares, así como también fibroblastos normales conjuntivales y fibroblastos del cuerpo del pterigio. Estas características de la membrana amniótica explican el éxito del trasplante en reducir el proceso cicatricial durante la reconstrucción de la superficie ocular y en prevenir la cicatrización recurrente; igualmente, reduce la opacificación corneana después de procesos de queratectomía fotorefractiva y queratectomía fototerapéutica. Sin embargo, su acción es mucho más fuerte cuando los fibroblastos están en contacto con el estroma de la matriz, ya que un menor efecto se ha observado cuando los fibroblastos están separados de la membrana por algún espacio.

La matriz estromal de la membrana también puede inducir rápida apoptosis de células inflamatorias y contiene varias formas de inhibidores de proteasas, lo cual explica por qué la reacción inflamatoria y la neovascularización corneanas son reducidas después del trasplante de membrana amniótica, acciones ambas importantes para preparar el estroma para el soporte de células limbares primordiales, sean transplantadas en el mismo tiempo o en segunda instancia (tabla 2).⁸⁻¹¹

Usos clínicos del trasplante de membrana amniótica

Reconstrucción de superficie conjuntival: Los mecanismos explicados anteriormente ayudan a comprender por qué la membrana puede facilitar la epitelización y el mantenimiento del fenotipo normal epitelial, reducir la inflamación, vascularización y cicatrización. Basados en estos efectos terapéuticos, el uso de la membrana abarca todos los procesos reconstructivos en los cuales sea necesaria una restauración del estroma normal y la provisión de una membrana basal saludable para la renovación, diferenciación y proliferación del epitelio. Reportes en la literatura sugieren que el trasplante de membrana amniótica puede ser usado como alternativa, en lugar de usar injertos conjuntivales, en la resección de grandes pterigios, neoplasias conjuntivales intraepiteliales y tumores, cicatrices, simblefaron y conjuntivochalasis.⁸⁻¹¹

Estos resultados indican que el área reconstruida puede ser tan grande como sea necesario, siempre y cuando el lecho subyacente no esté isquémico y la conjuntiva que rodea el borde de la membrana mantenga un epitelio normal, así como un estroma subconjuntival saludable e integridad de las células progenitoras conjuntivales que se localizan en el fondo de saco.

Reconstrucción de la superficie corneal: Hecho el diagnóstico de deficiencia limbar, nuevas estrategias de aproximación al tratamiento incluyen: el uso de trasplantes de membrana amniótica y trasplante de limbo. El primero de ellos está dirigido a restaurar el daño sobre el estroma limbar y el segundo a restaurar la población de células primordiales limbares. Los reportes de diferentes experiencias clínicas muestran que esta aproximación combinada es muy efectiva en el tratamiento de muchas deficiencias limbares, dependiendo de características como: extensión de la deficiencia limbar, presencia o ausencia de células corneanas amplificadoras y profundidad de la lesión en el centro corneano.¹⁰⁻¹²

Uno de los mayores avances logrados con el trasplante de membrana amniótica es el tratamiento y reconstrucción de deficiencias parciales limbares, sin el uso de trasplante limbar. Este resultado fue visto por primera vez en modelos

experimentales de conejo y permite ahora tratar deficiencias parciales de limbo sin el uso a largo plazo de inmunosupresores como la ciclosporina A. El segundo avance es la disminución extrema de la incidencia de rechazo del aloinjerto limbar, en los casos de primer estadio de reconstrucción del microambiente limbar. Este efecto es atribuido a la restauración de un estroma no inflamado. Por estos motivos es aconsejable realizar un aloinjerto limbar pero no un autoinjerto, en un primer intento de tratar una condición de deficiencia limbar total unilateral o una deficiencia bilateral con compromiso asimétrico. Sin embargo, si el aloinjerto falla en este primer intento debido a rechazo, siempre se puede contar con el ojo contralateral como fuente de autoinjerto. En esta última situación, el uso de membrana amniótica es ideal para ayudar a las células primordiales limbares transplantadas y a las existentes en el receptor, a expandirse en ambos sentidos (figura 2).

La membrana amniótica puede ser usada para tratar enfermedades de la superficie de la cornea de forma temporal o prolongada. Usada como recubrimiento de forma temporal, ésta puede ayudar a reducir inflamación, facilitar la epitelización y prevenir la cicatrización aberrante generada por quemaduras químicas. También puede promover la cicatrización adecuada de úlceras corneanas persistentes de diferentes causas, incluyendo queratopatía neurotrópica. Esta aproximación es superior al resultado obtenido por recubrimientos conjuntivales o tarsorráfia y es cosméticamente mejor aceptada. Recientes estudios multicéntricos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la queratopatía bulosa sintomática causada por afaquia, pseudofaquia, trasplantes corneanos fallidos u otros procedimientos quirúrgicos, tales como cirugía vitreoretiniana con aceite de silicón.

El éxito del uso de la membrana amniótica se encuentra limitado por ciertas características o problemas asociados como aquellos casos en los que se halla severa deficiencia de lágrima, queratinización difusa, ausencia de parpadeo en estados neurotróficos severos e isquemia estromal. Estas condiciones se pueden considerar como contraindicación para el trasplante de membrana amniótica.^{12,13}

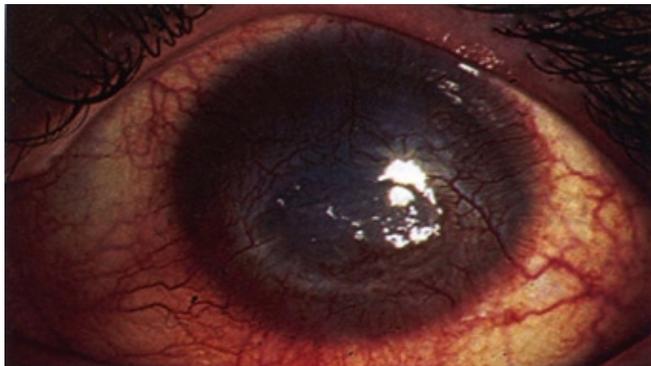
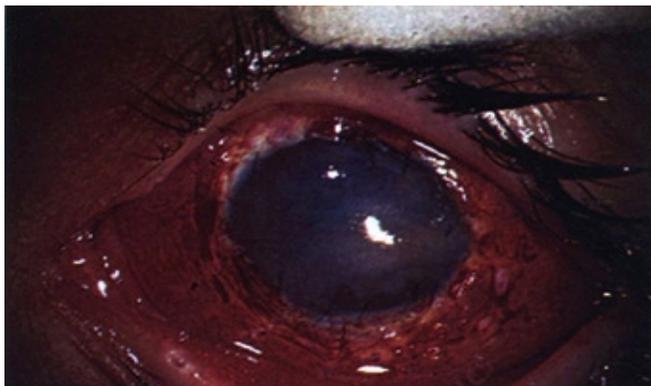
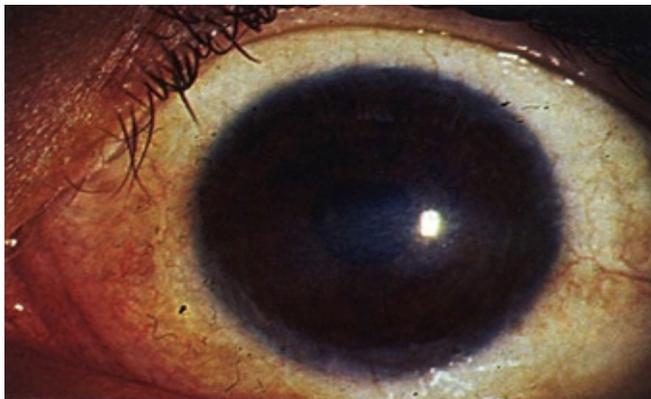
*Preoperatorio**Una semana postoperatorio**Dos años postoperatorio*

Figura 2. Aoinjerto de limbo y membrana amniótica en reconstrucción de superficie ocular.

Summary

Since many years ago, the amniotic membrane has been used as a graft or lap that solves the principal ocular surface problems. The histological similitude of the amnion basal membrane with the conjunctiva, makes the transplantation very successful because it propitiates the growth of new progenitor epithelial cells that substitute the damaged epithelium. The present review shows the different causes of ocular surface injury and the diverse uses of the amniotic membrane as an alternative for its treatment.

Key words: Amniotic membrane transplantation, limbar defficiency, corneal diseases.

Referencias

1. Tseng SCG. Regulating of limbal epithelial stem cells. In: Nishida N (Ed). Corneal healing responses to injuries and refractive surgery. The Hague, Kugler Publications, 1998: 59-77.
2. Tseng SGC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (6): 825-35.
3. Prabhasawat P, Tseng SCG. Impression cytology study of epithelial phenotype of ocular surface reconstructed by preserved human amniotic membrane. *Arch Ophthalmol* 1997;115: 1360-7.
4. Puangrucharern V, Tseng SCG. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 1995; 102 (10): 1476-85.
5. Meller D, Pires R, Tseng SCG, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology* 2000; 107(5): 980-90.
6. Tseng SCG, Lee SB, Li DQ. Limbal stem cell deficiency in the pathogenesis of pterygium. In: Taylor HR (Ed). Pterygium. The Hague, Netherlands, Klugler Publications 2000: 41-5.
7. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SCG. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primare closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997; 104(6): 974-85.
8. Tsai R, Tseng SCG. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 1994; 13(5): 389-400.
9. Tseng SCG, Prabhasawat P, et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmology* 1998; 116: 431-41.
10. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996; 122 (1):38-52.
11. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (6): 765-74.
12. Pires TF, Tseng SCG, Prabhasawat P, et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1291-7.
13. Lee SH, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol* 1997; 123 (3): 303-12.