



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FUNDACION HOSPITAL "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE CORNEA

**"TRANSPLANTE DE MEMBRANA AMNIOTICA  
PARA RECONSTRUIR SUPERFICIES OCULARES  
EN DIFERENTES PATOLOGIAS"**

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**CIRUJANO OFTALMOLOGO**  
**P R E S E N T A :**  
**DRA. ANA GABRIELA HERNANDEZ DELGADO**

ASESORES: DR. OSCAR BACA LOZADA  
DRA. REGINA VELASCO RAMOS



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2001.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIA

Al Padre y a Madrecita por darme una vez más, la oportunidad de servir a los demás como médico, como madre y como hija.

A mis queridos padres, con todo mi amor, por su invaluable cariño y por su apoyo incondicional para la realización de mi profesión, de mí como persona y madre, puesto que sin ellos, jamás hubiera logrado una meta más en mi camino.

A mi hijo adorado, por estos cinco años tan bellos que me ha brindado con amor y comprensión en todo momento; y por ser mi estímulo más grande y más bello para salir adelante día a día.

## AGRADECIMIENTOS

A mis abuelos, hermanos y compañeros por su apoyo moral.

A mis padrinos, Margarita y Adolfo Tapia, por su cariño y su gran apoyo espiritual y moral.

A mis asesores por su guía y generosa participación para la realización de esta investigación.

A mis profesores por su empeño continuo para mi formación académica y brindarme su amistad.

A los directivos de éste hospital, por darme la oportunidad de realizar mi residencia, en tan distinguida institución.

## INDICE

No. de página

Introducción .....	1
Planteamiento del problema.....	5
Hipótesis.....	5
Justificación.....	6
Lineamientos éticos.....	6
Objetivos.....	7
Material y métodos.....	8
Hoja de consentimiento.....	9
Resultados.....	10
Tabla # 1.....	11
Gráfico # 1.....	12
Gráfico # 2.....	13
Discusión.....	14
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18

## INTRODUCCION

El trasplante de membrana amniótica se ha utilizado en muchas especialidades. En la literatura inglesa se describe que fue utilizada por De Rotth en 1940, quien usaba tanto el amnios como el corion, para la reconstrucción de superficies conjuntivales, pero sólo en muy pocos casos observó el éxito en la reconstrucción del tejido, probablemente por el método utilizado en cuanto a la preparación de la misma.(1,5)

Años después, el trasplante de membrana amniótica se introdujo nuevamente por Kim y Tseng para uso oftalmológico.

Se sabe que la cicatrización de heridas epiteliales pueden ser irregulares por numerosos factores como: mal funcionamiento de los párpados y película lagrimal, daño a los nervios corneales, así como infecciones e inflamaciones de la córnea; esto nos conlleva a defectos epiteliales persistentes y adelgazamiento estromal, lo cual produce progresivamente una úlcera que puede llegar a perforar la córnea por lo que es necesaria la intervención quirúrgica que generalmente es la queratoplastia lamelar o queratoplastia penetrante. La literatura nos describe múltiples procedimientos quirúrgicos, uno de ellos es la utilización de la membrana amniótica, que como ya se mencionó, De Rotth en 1940, seguido por Sorsby y Symons, seis años después, utilizaron la membrana amniótica para la reconstrucción conjuntival en pacientes con simblefaron o quemaduras, pero por las limitaciones que existían para la microcirugía en ese tiempo, así como también los procesos para preservar dicha membrana, la técnica no tuvo mayor auge.(2,7,11,14)

Después Kim y Tseng colocaron membrana amniótica con una perspectiva totalmente diferente en animales de experimentación que posteriormente Lee, basándose en la experiencia de estos dos

autores fue el primero en proponer el trasplante de membrana amniótica en humanos para el tratamiento de defectos epiteliales persistentes, que posteriormente se utiliza para enfermedades cicatrizales oculares y pterigion.(3,5)

También se menciona en la literatura la utilización de múltiples capas de membrana amniótica para el tratamiento de úlceras corneales profundas causadas ya sea por una queratitis herpética u otras formas de queratopatía neurotrófica.

En 1920, Dening propone que a los pacientes con quemadura se les realice una excisión inmediata de la conjuntiva dañada, sobre todo en quemaduras severas para eliminar la expansión de lo que le llamaban "agentes nocivos" que causaba el tejido quemado. Siguiendo esta forma de pensar, Brown en 1941 propone la colocación de peritoneo de conejo como parche temporal para que la superficie dañada e inflamada se mantenga separada del área quemada.(14,17)

Entre 1912 y 1944 otros doctores oculoplásticos removían la conjuntiva dañada y cubrían estas áreas con injerto de mucosa labial. En 1946 y 1947 respectivamente, Sorsby y cols adoptaron el concepto de Brown y reportaron favorable éxito en el tratamiento de quemaduras oculares con el trasplante de membrana amniótica, a la que le llamaban "amnioplastía".(19,12,16)

La membrana amniótica o amnios, es la capa más interna de la placenta, que consiste de una membrana basal gruesa y un estroma. Tiene un grosor de 0.02mm a 0.5 mm. El epitelio se compone de una sola capa de células cuboides no ciliadas; según Bourne, existen 5 capas las cuales de adentro hacia fuera son el epitelio, la membrana basal, la capa compacta, la fibroblástica y la esponjosa, además no existen vasos sanguíneos ni nervios en el amnios en ninguna de sus fases del desarrollo, esto es en cuanto a su histología.(4)

En cuanto a su mecanismo de acción, existen reportes recientes que indican que los mecanismos de potencial de acción pueden ser los siguientes: la membrana basal es un sustrato ideal para mantener el crecimiento de células progenitoras epiteliales, prolongando su longevidad y manteniendo su clonicidad. Por esta acción el trasplante de membrana amniótica puede utilizarse para expandir las células madres limbales, ampliando las células corneales transitorias, en un tratamiento parcial de deficiencia de células madres del limbo. También se sabe que se utiliza para facilitar la epitelización en corneas con defecto epitelial persistente. La células caliciformes de la conjuntiva también se ven favorecidas en cuanto a que fomenta el aumento en número y su densidad después de un trasplante de membrana amniótica.(15)

El estroma contiene un componente único, pues suprime la diferenciación en proliferación y miofibroblastos de una cornea humana sana de fibroblastos del limbo, por medio de ésta acción hace que al transplantar la membrana ayuda a reducir la cicatrización durante la reconstrucción de la superficie conjuntival, previniendo cicatrizaciones recurrentes después de la resección de pterigión y reduce el "haze" corneal después de una queratotomía fotorefractiva por la reducción de apoptosis de los queratocitos. El estroma también reduce la inflamación pues obliga a las células inflamatorias a una rápida apoptosis, así como la neovascularización de la córnea es mitigada.

La deficiencia de células limbales puede ser debido a destrucción por quemadura química o térmica, Síndrome de Stevens-Johnson, iatrogenia de múltiples cirugías con crioterapia a nivel del limbo, toxicidad por metabolitos, como el 5- fluoracilo, queratopatías por uso de lente de contacto, infecciones microbianas severas, defecto

epitelial persistente, toxicidad medicamentosa crónica, y cicatrices por pénfigo.(1,4,12)

La disfunción de células madres del limbo puede ser causadas por factores hereditarios como la aniridia, queratitis asociada a deficiencia endócrina múltiple, queratopatía neurotrófica, queratopatía inducida por radiación.

Una de las grandes ventajas en el transplante de membrana amniótica es que, en pacientes con deficiencia parcial limbal, ya no se requiere el injerto de limbo para lograr su reconstrucción, así se evita que este tipo de pacientes utilicen ciclosporina oral por tiempo prolongado. La segunda ventaja es una baja incidencia de rechazo de injerto limbal, cuando se utiliza con la ciclosporina sistémica, este efecto se atribuye a la restauración sin inflamación del estoma limbal.

La membrana amniótica también puede ser utilizada para tratar enfermedades de la superficie corneal, ya sea como injerto o como parche en forma temporal o prolongada, y así promueve la cicatrización de úlceras corneales persistentes o recurrentes.

Esta técnica es mejor que la tarsorrafia o un colgajo conjuntival porque cosméticamente da un mejor resultado.

En un estudio multicéntrico reciente, se ha demostrado que el transplante de la membrana amniótica puede ser utilizada también para tratar la queratopatía bulosa sintomática, causada por afaquia, pseudofaquia o injertos corneales fallidos; otra alternativa que se encuentra en investigación para el uso de ésta membrana ,es en pacientes que tienen trabeculectomía con exceso de filtración.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El trasplante de membrana amniótica es eficaz para la restauración de la superficie conjuntival y corneal en diferentes patologías corneales?

## HIPOTESIS

- El trasplante de membrana amniótica favorece la reparación del defecto corneal en menor tiempo.
- La membrana amniótica disminuye la cicatrización y la inflamación del tejido corneal dañado.
- Hipótesis nula: la membrana amniótica ni favorece la cicatrización ni la reparación de la superficie corneal dañada.

## JUSTIFICACION

Dado que existen diversas causas de desepitelización corneal, las cuales tardan en cicatrizar, se pretende demostrar que el trasplante de membrana amniótica es efectiva en el tratamiento de alteraciones epiteliales corneales.

## LINEAMIENTOS ETICOS

Este protocolo cumple con las normas éticas del código de Nuremberg y la declaración de Helsinki I y II debido a que todos los pacientes tienen su libre consentimiento después de haberseles informado debidamente los objetivos, métodos, posibles beneficios y riesgos previsible de la intervención quirúrgica y la posibilidad de abstenerse de participar, o de retirarse en cualquier momento.

Se realizó con la finalidad de unificar criterios sobre el beneficio de utilizar la membrana amniótica en diferentes patologías .

Dicho estudio es conducido éticamente ya que el trasplante de membrana amniótica en tejidos oculares es un método utilizado ampliamente a nivel mundial con pocos riesgos tanto en humanos como en animales, así como los estudios y medicamentos empleados pre y postoperatorios, los cuales pueden ser suspendidos por motivos médicos o del paciente en cualquier momento.

Este protocolo es asesorado y realizado por personal médico altamente capacitado.

## OBJETIVOS

- Demostrar que el transplante de membrana amniótica tiene efectos de rápida cicatrización, devuelve la forma normal del epitelio, reduce la inflamación, vascularización y cicatrización del tejido corneal dañado por diferentes patologías.
- Determinar las complicaciones trans y postquirúrgicas con el transplante de membrana amniótica.
- Determinar que características biomicroscópicas presenta la córnea y la conjuntiva de los pacientes en el pre y postoperatorio.

## MATERIAL Y METODOS

Es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, analítico y descriptivo donde se observó la evolución de 14 ojos de 14 pacientes del departamento de Córnea, sometidos a transplante de membrana amniótica en la Fundación Hospital de Nuestra Señora de la Luz (F.H.N.S.L.) con diferentes patologías oculares, en donde se utilizó: membrana amniótica preservada, instrumental necesario para realizar la técnica.

Se incluyeron a todos los pacientes sometidos a transplante de membrana amniótica en la F.H.N.S.L. del mes de Marzo a Septiembre del 2000.

Se excluyeron del estudio los pacientes que no tuvieron un seguimiento adecuado.

Pacientes que tenían defectos palpebrales, como triquiásis, simbléfaron, queratitis sicca severa, artritis reumatoide. Se tomaron como criterios de no inclusión.

Se realizó un estudio estadístico utilizando la prueba de Chi-cuadrada y la T de Student.

FUNDACION HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ. I.A.P.  
**HOJA DE CONSENTIMIENTO**

Por medio de la presente, yo \_\_\_\_\_,  
hago constar que se me ha informado de los beneficios y los riesgos  
que se pueden presentar, durante y después del procedimiento  
quirúrgico, el cual consta de un transplante de membrana amniótica,  
para tratar lo mejor posible, la corrección de la patología ocular que  
actualmente padezco, por lo cual **doy a Uds. mi consentimiento**  
para que se realice la cirugía, que se llevará acabo el  
día: \_\_\_\_\_, **bajo anestesia general**, en esta  
institución, y seguir la evolución postoperatoria.

Nombre del paciente.

Firma.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre del Tutor o responsable legal,  
en caso de ser menor de edad o disca-  
pacitado.

Firma.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y firma de Testigo.

\_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## RESULTADOS

Se estudiaron 14 ojos de 14 pacientes con una edad promedio de  $41.50 \pm 20.5$  años, 7 femeninos y 7 masculinos, con diferente patología ocular: un paciente con Dellen esclerocorneal, un paciente postoperado de LASIK, un paciente con pterigión recidivante (7.1%) un paciente postoperado de queratoplastia penetrante, 6 pacientes por quemadura por alcali (42.8%), dos pacientes con úlceras herpéticas (14.2%), uno con úlcera bacteriana y un paciente con queratocono; de los cuales el plan quirúrgico realizado fue: colocación de membrana amniótica después de realizar, 3 (21.4%) QPP, una resección de pterigión recidivante, una colocación de colgajo conjuntival, 3 (21.4%) injertos de limbo, 2 (14.3%) injertos tectónicos y 4 (28.6%) colocaciones de membrana en pacientes con defecto epitelial persistente. (ver tabla y gráfico # 1)

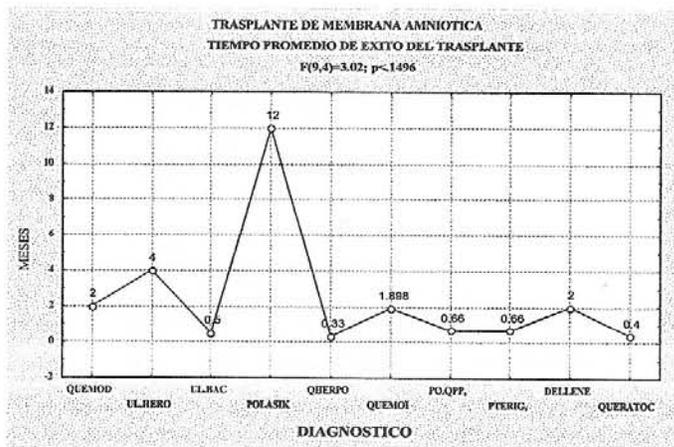
Después de la cirugía la cornea fue epitelizada en un tiempo de duración media de 2.2 meses con una DS ( $\pm 3.17$ ) meses y una media de 18 días.

El éxito en la colocación de la membrana amniótica se observó en 11 (78.6%) pacientes y 3 (21.4%) sin éxito, con una  $p=0.0165$ . (ver gráfico # 2)

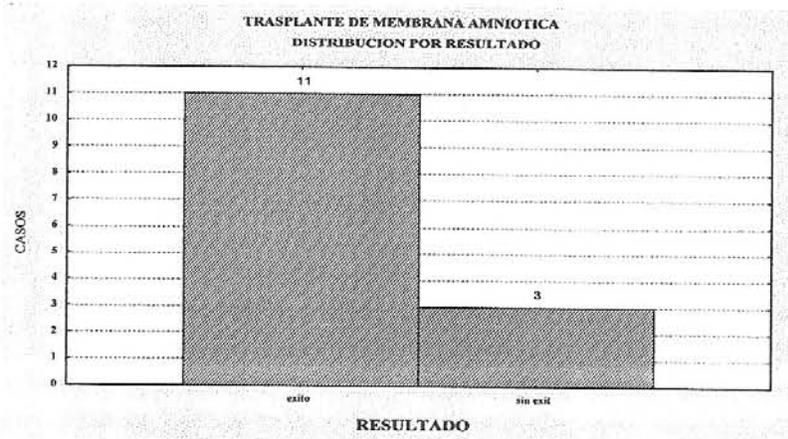
En nuestro estudio no se observaron cambios en cuanto a la angiogénesis, pero si en cuanto a los cambios antiinflamatorios.

No. Pacientes	Dx. Preoperatorio	Qx. Adicional	Evolución	Exito
6	Quemadura	Un colgajo	15 a 30 días	5 si 1 no
1	Pterigión recidivante	Resección	3ª. semana	no
3	Defecto epitelial		20 días	2 si
			3ª. Semana	1 no
2	Úlcera herpética	QPP	6º. mes	
			11 días	si
1	Úlcera bacteriana	Injerto tectónico	4 meses	
1	Dellen escleral	Injerto tectónico	2ª. semana	si
			3 meses	si

**Tabla 1:** muestra el número de pacientes, diagnóstico preoperatorio evolución y éxito del trasplante de membrana amniótica



Gráfica 1: Se observa que el éxito en cuanto a la epitelización corneal es a los 2.2 meses del trasplante.



**Gráfico 2:** se observa que en la mayoría de los casos fue un éxito el trasplante de membrana amniótica.

## DISCUSION

En este estudio se evaluó la eficacia de la membrana amniótica para el tratamiento en cuanto a la epitelización en pacientes con defecto epitelial persistente, úlceras bacterianas, herpéticas, dellen escleral y pterigion recidivante.

Nuestros resultados muestran una buena respuesta al trasplante de la misma en 78.6% y 3 de ellos no evolucionaron bien. A pesar de que este es un estudio con pocos casos, y en pacientes con diferente patología ocular logramos demostrar o evaluar la capacidad antiinflamatoria y la acción facilitadora de la expansión de las células madres del limbo.

A pesar de que en la literatura consultada se encuentran resultados alentadores al respecto, los 3 pacientes sin éxito fueron un pterigion recidivante, un postoperado de LASIK y un paciente con quemadura por álcali. En la literatura se describe que existe menor recurrencia de recidiva en un pterigion primario, descrito por Kim y Tseng, los cuales reportan que la colocación de membrana amniótica tiene éxito hasta en un 40% en cuanto a la restauración tanto epitelial y transparencia corneal en conejos con fenotipo 13 en la cual toda la córnea y la superficie limbal había sido destruida experimentalmente, conllevando a la deficiencia de células madre limbales, por lo que se cuestionaba si el trasplante de membrana amniótica podría ser una alternativa como sustrato para cubrir el efecto creado en el momento de la excisión del pterigion, sin tener que recurrir al injerto de mucos, utilización de Mitomicina C, injerto conjuntival, queratoplastia lamelar, escleroqueratoplastia, etc.

En nuestro estudio tuvimos un pterigion que no era primario, por lo que no vimos buenos resultados puesto que al tercer día ya había datos de recidiva; en ese caso talvez el procedimiento quirúrgico mas apropiado es el injerto conjuntival.

El transplante de membrana amniótica se puede utilizar como primera opción en aquellos pacientes con involucro conjuntival avanzado o en aquellos en los cuales se prefiere preservar la conjuntiva bulbar para una probable cirugía filtrante.

Nosotros consideramos que la colocación de la membrana amniótica es un procedimiento quirúrgico efectivo, que promueve la epitelización y restaura el fenotipo normal epitelial por medio de la expansión de células madre limbales restantes por la gran capacidad que tiene la membrana amniótica de contener varias formas de inhibidores de la proteasa, incluyendo el inhibidor de la alfa-2 plasmina, alfa-2 macroglobulina, interalfatripsina y alfa-2 antitripsina.

Como ya se mencionó, el estroma de la membrana amniótica es capaz de excluir las células inflamatorias, y uno de sus mecanismos es por medio de la facilitación de una pronta apoptosis, como lo publica Park y Tseng.

En el estudio observamos que de 6 pacientes con quemadura, uno de ellos no funcionó la colocación de membrana amniótica, talvez por el grado de quemadura que presentaba el paciente; puesto que se ha visto y documentado que el uso de dicha membrana en pacientes con quemadura grado IV es limitada, por el gran daño que causan en cuanto a la destrucción de las células madres del limbo, el daño mas profundo a nivel estromal incluyendo la isquemia tan importante.

Se ha visto que la membrana por si sola puede restaurar la superficie corneal y la deficiencia limbal parcialmente, pero está descrito que no en cuanto a su totalidad cuando esta se coloca en una superficie con un estadio crónico, así como tampoco se han observado buenos resultados en el injerto de mucosa bucal por la gran isquemia que se presenta a nivel limbal.

## CONCLUSIONES

En este estudio podemos concluir que el transplante de membrana amniótica promueve la epitelización de la conjuntiva y de la cornea en diferentes patologías excepto en pterigiones recidivantes. Es preferible usar la colocación de la membrana amniótica por sus propiedades que ésta tiene, como ya mencionamos previamente, puesto que en todos nuestros pacientes ninguno presentó infecciones severas ni rechazo de la misma, como se observan en los injertos de mucosa labial o nasal. También su efecto anti-adherente nos permite el colocar la membrana en casos de quemaduras muy severas con fondos de saco reducidos, o la presencia de simbléfaron.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Amniotic Membrane Transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson Syndrome. Santosh Honavar, MD. Bansal, M.D. Ophthalmology, Vol 107 Num 5 May 2000, pag:975-979.
- 2) Amniotic Membrane Transplantation for Acute Chemical or Thermal Burns. Daniel Miller, M.D. Renato Pires, M.D. Ophthalmology vol. 107 num 5 May 2000 980-990.
- 3) Multilayer Amniotic Membrane Transplantation for reconstruction of deep corneal Ulcers. Friedrich Kruse, M.D, Klaus, M.D. Ophthalmology Vol. 106. Num 8 Agosto 1999, pag: 1504-1511.
- 4) Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson Syndrome. Kazuo Tsubota, M.D. Yoshiyuki Satake, M.D. AJO. Julio 1996; 122:38-52 .
- 5) Comparison of Conjunctival Autografts, Amniotic Membrane Grafts, and Primary closure for Pterygium excision. Pinnita Parabhasawat M.D. Keith Barton M.D. Ophthalmology Vol. 104, Num. 6 Junio 1997;974-985.
- 6) Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea and conjunctiva. Ken Fukuda, M.D, Tai-chiro Chikama M.D. Cornea Vol. 18 No. 1 1999.
- 7) Conjunctival epithelial cells cultured on human amniotic membrane fail to transdifferentiate into corneal epithelia- Type cells. Beom-Jin Cho M.D Ali Djalilian M.D. Cornea Vol. 18 No. 2 1999.; 216-224.

8) Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. Yanxia Hao. M.D. David Hui-Kang Ma, M.D. *Cornea* Vol. 19 No. 3 2000;348-352.

9) Experimental transplantation of cultured human limbal and amniotic epithelial cells onto the corneal surface. Yu-Guang HE M.D, Hassan Alizadheh. Ph.D. *Cornea* Vol. 18 No. 5 1999; 570-579.

10) Amniotic Membrane transplantation or Conjunctival limbal autograft for limbal stem cell deficiency induced by 5-fluorouracil in glaucoma surgeries. *Cornea* Vol. 19. No. 3 2000; 284-287.

11) Amniotic Membrane Transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. Scheffer.C, Tseng M.D., Pinitta M.D. Barton, M.D. *Arch. Ophthalmology* Vol. 116. April 1998, Pag. 431-441.

12) Amniotic Membrane Transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Lee s, Tseng SCG. *Am J Ophthalmology* 1997;123:303-12.

13) Amniotic Membrane Transplantation for conjunctival surface reconstruction. Lee s, Tseng SCG. Parabhasawat P. *Am J Ophthalmology* 1997;124:765-774.

14) Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Kim JC, Tseng SCG. M.D. *Cornea* 1995; 14:473-484.

15) Impression cytology study of epithelial phenotype of ocular surface reconstructed by preserved human amniotic membrane. Tseng SCG, Parabhasawat P. Arch Ophthalmol. 1997; 115:1360-67.

16) Effect of application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after Excimer Laser Photorefractive Keratectomy. Yong Suk M.D., Young Kim. M.D.Lee M.D. Cornea Vol.17.No.4 1998; 389-95.

17) Amniotic Membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cell for autologous transplantation in rabbits, Noriko Koizumi.M.D. Inatomi. M.D. Cornea Vol. 19 No. 1 2000. Pag. 65-71.