



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI**

**RECONSTRUCCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR CON TEJIDO NO  
OCULAR**

TESIS QUE PRESENTA

**DRA. MAGDALENA MELO GUICHARD**

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

**OFTALMOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. IRMA HUERTA ALBAÑIL**



---

México, D.F.

Febrero 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Contenido

1. Resumen .....	2
2. Marco Teórico.....	3
3. Justificación .....	20
4. Objetivo .....	21
5. Hipótesis.....	22
6. Metodología.....	22
a. Universo de trabajo.....	22
b. Selección de la Muestra.....	22
c. Definiciones .....	23
d. Procedimiento de la Muestra .....	24
e. Hoja de Recolección de Datos.....	24
7. Aspectos Éticos .....	24
8. Resultados.....	25
9. Discusión.....	32
10. Conclusiones .....	36
11. Referencias .....	38

# Resumen

Los trastornos graves de la superficie, como las lesiones químicas o térmicas, el síndrome de Stevens Johnson, el penfigoide cicatricial ocular, la queratopatía neurotrófica, limbitis crónica y las queratitis microbianas severas causan enfermedades significativas, e incluso la ceguera corneal. En los últimos 30 años, se han desarrollado grandes avances clínicos y científicos para el tratamiento de enfermedades graves de la superficie ocular. Estas contribuciones anuncian un cambio en el paradigma en el tratamiento y manejo de las enfermedades de la superficie ocular.

**Objetivo:** Determinar el resultado del tratamiento de patologías de la superficie ocular con las alternativas quirúrgicas a nuestro alcance.

**Método:** Estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, Transversal.

**Resultados:** obtenidos con el trasplante de membrana amniótica en distintas patologías de la superficie ocular y con un periodo de seguimiento medio de 60 días (rango 30 a 120 días). Se estudiaron 37 ojos de 33 pacientes (23 hombres y 10 mujeres), con edad media de 53 años (rango 22 a 85 años) Se dividieron para su estudio en 5 grupos. En el grupo 1 se incluyeron 15 ojos con defectos epiteliales persistentes. En el grupo 2 se estudiaron 4 ojos de pacientes con trauma ocular químico secundario a álcalis (2) y ácidos (2). Los 9 ojos con perforaciones y adelgazamientos corneales se analizaron en el grupo 3. En el cuarto grupo se revisaron los resultados en pacientes con resección de pterigión (4). Y en el grupo 5 se incluyeron 5 pacientes con alteraciones diversas: queratopatía bullosa (2), cuerpo extraño corneal (2) y extrusión de INTACS.

**Conclusiones:** La piedra angular para el éxito en la reconstrucción de la superficie ocular, es la selección correcta de pacientes. Los avances en este campo han permitido tener a la mano del oftalmólogo múltiples alternativas para las diversas patologías que atañen a la superficie ocular, sin embargo cada paciente debe ser individualizado, ya que en la mayoría de los casos se requiere la combinación de dos o más terapias para lograr resultados favorables.

Protocolo de Tesis para obtener el diploma de Especialidad en Oftalmología que presenta la **Dra. Magdalena Melo Guichard**, médico Residente de tercer año de CMNSXXI, HE, División de oftalmología.

E-mail: mag.guichard@gmail.com

Teléfono móvil: 5545628658

Asesor de Tesis: **Dra. Irma Huerta Albañil**. Médico de base asignado al servicio de Córnea de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional Siglo XXI. División de Oftalmología

E-mail: irmhail@hotmail.com

# Marco Teórico

La superficie ocular es un ambiente altamente especializado con mecanismos homeostáticos complejos.[1] Los trastornos graves de la superficie, como las lesiones químicas o térmicas, el síndrome de Stevens Johnson, el penfigoide cicatricial ocular, la queratopatía neurotrófica, limbitis crónica y las queratitis microbianas severas causan enfermedades significativas, e incluso la ceguera corneal. En los últimos 30 años, se han desarrollado grandes avances clínicos y científicos para el tratamiento de enfermedades graves de la superficie ocular. Estas contribuciones anuncian un cambio en el paradigma en el tratamiento y manejo de las enfermedades de la superficie ocular.[2] Las estrategias para la reconstrucción de la superficie ocular tienen como objetivo restaurar la función de la misma lo suficiente para permitir el mantenimiento de un epitelio transparente intacto.[1]

Anteriormente, la mayoría de los pacientes con enfermedades de la superficie ocular graves tenían pronósticos funestos con manejos temporales, como la tarsorrafia, lágrimas artificiales o la queratoplastia penetrante, para aliviar sus síntomas. Los avances científicos recientes en nuestro entendimiento de la superficie ocular y el desarrollo de estrategias terapéuticas y quirúrgicas prometedoras como el injerto de membrana amniótica, la investigación con células madre o ingeniería de tejidos y trasplantes, nos proporcionan herramientas nuevas y potentes en el arsenal de terapias disponibles para las enfermedades de la superficie ocular para mantener la visión de los pacientes.[2]

## **SUPERFICIE OCULAR**

El epitelio corneal y conjuntival y la película lagrimal constituyen la superficie ocular. El epitelio conjuntival contiene células caliciformes productoras de mucina y el sistema de defensa inmunológico de la mucosa. El epitelio corneal fenotípicamente distinto ayuda con el mantenimiento de la homeostasis intraocular, funciones de refracción y lo más importante, con avascularidad y capacidad de regeneración. Evidentemente, el ojo no puede funcionar correctamente sin los párpados y el sistema lagrimal.

Las funciones de los párpados incluyen la protección ocular, el mantenimiento y la dispersión del menisco lagrimal y la minimización de la desintegración de la película lagrimal. Los trastornos del párpado como ectropión, entropión o triquiasis, pueden instigar una cascada de acontecimientos perjudiciales, borrando la integridad de los epitelios de la superficie ocular. En muchos procesos de la enfermedad (por ejemplo, síndrome de Stevens Johnson, penfigoide cicatricial, enfermedades del colágeno vascular, la blefaritis crónica, quemaduras químicas, la radiación y hasta la desecación de la superficie ocular), la fisiopatología subyacente produce anomalías en el epitelio de la superficie ocular, párpados alterados y la producción disfuncional de lágrimas. Un estudio retrospectivo demostró que el síndrome de Stevens Johnson agudo/necrólisis epidérmica tóxica provocan inflamación y ulceración grave de los márgenes de la conjuntiva tarsal y de los bordes palpebrales.[3]

Esta cascada inflamatoria, en conjunto con la deficiencia de la lágrima lípida, genera potencialmente queratinización del borde palpebral y deformidades del tarso, lo que contribuye a las complicaciones que amenazan la visión debido a microtraumatismos relacionados con el parpadeo. [3,4] En un análisis videográfico cuantitativo del mecanismo del parpadeo, Tsubota et al. Sugirieron que las condiciones de la superficie ocular locales por si solas pueden alterar significativamente los patrones de parpadeo y que la tasa de parpadeo puede disminuir en ojos extremadamente secos. [5]

Una película lagrimal normal es fundamental para mantener la integridad y la función de la córnea y la conjuntiva humana. La película lagrimal tripartita, tiene propiedades antimicrobianas, nutritivas, epiteliotróficas, mecánicas y ópticas. Una alteración en la homogeneidad de la película lagrimal da lugar a una enfermedad crónica conocida como queratoconjuntivitis seca causada por una disminución en la calidad o cantidad de lágrimas que lubrican el ojo. Un ojo seco no tratado puede causar cicatrices en la córnea, ulceración y, en última instancia, la pérdida de visión. El tratamiento médico y quirúrgico adecuado de la superficie ocular no se puede realizar sin una evaluación minuciosa de los párpados y la función de la vía lagrimal, ya que son componentes funcionales integrales de la superficie ocular. [6,10]

### **Reconstrucción, restauración y regeneración de la superficie ocular**

En las alteraciones severas de la superficie ocular, la pérdida de las células madre epiteliales del limbo o la insuficiencia de células madre del limbo tienen muchas complicaciones perjudiciales; por ejemplo, la insuficiencia de células madre



del limbo es una causa principal de ceguera corneal. [11] Las células madre en las empalizadas de Vogt participan en la regeneración y conservación de la transparencia y la avascularidad de la córnea. [12] La capacidad regenerativa vista en la insuficiencia de células madre del limbo se caracteriza por defectos epiteliales persistentes, erosión y ulceración, conjuntivalización y neovascularización e inflamación crónica. [11, 13, 14] La obliteración del epitelio conjuntival, otra complicación grave de las enfermedades de la superficie ocular provoca queratinización, formación de simbléfaron, cicatrización y falta de alineación de los párpados, triquiasis y síndrome de ojo seco. Los pacientes con insuficiencia de células madre del limbo comúnmente experimentan fotofobia, dolor y ceguera corneal. La depleción completa de células madre del limbo requiere trasplante de células madre del limbo ya que la queratoplastia penetrante por sí sola no puede restaurar la visión. Por lo tanto los objetivos de la reconstrucción de la superficie ocular son: Reconstituir la superficie ocular anatómica y fisiológica y evitar la recurrencia de la causante enfermedad de la superficie ocular.[8,9]

### **Trasplante de membrana amniótica humana**

La membrana amniótica es la capa más interna de la placenta y se compone de una gruesa membrana basal y un estroma avascular. Es resistente, transparente, delgada y rica en colágeno, reviste la lámina coriónica y la placenta, 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. Su capa interior es lisa y brillante, su superficie externa está compuesta por tejido conectivo mesenquimal. El corión está unido a este tejido mesenquimal y está compuesto por células epiteliales. La

membrana amniótica no tiene conductos sanguíneos, conexiones nerviosas ni canales linfáticos. El grosor del amnios puede variar entre 0.02 a 0.4 mm y consta de cinco capas: epitelio, membrana basal, capa compacta, capa fibroblástica y capa esponjosa.

Posee características físicas, bioquímicas y biomecánicas que permiten su utilización en diversas patologías humanas.

### **Membrana amniótica liofilizada**

La placenta es procesada a través de un conjunto de pasos operativos estándar en área aséptica para la separación de la membrana amniótica de la membrana coriónica. Luego es lavada con agua purificada, soluciones salinas y etanol para la eliminación de proteínas solubles y grasas. Luego 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 una vez congelado se lo 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.

La membrana amniótica es una herramienta útil en el manejo de varios trastornos de la superficie ocular. La aplicación del trasplante de membrana

amniótica en quemaduras dérmicas y como un medio de prevenir la adhesión de tejidos en cirugías de mucosas ha sido ampliamente documentada en la literatura. [64-65] La viabilidad del trasplante de membrana amniótica en cirugías de la superficie ocular se documentó por primera vez en la reparación de defectos conjuntivales por De Rotth en 1940 y en la reparación de defectos corneales por Kim y Tseng en 1995. [23] Más recientemente, la viabilidad de la membrana amniótica, del gel de fibrina y de otros materiales como sustratos adecuados para el cultivo ex vivo y la expansión de células epiteliales corneales autólogas ha sido investigado para casos de insuficiencia de células madre del limbo severa. [31-33,37-39] la membrana amniótica humana, derivada de la parte interior de la placenta, se compone de una membrana basal y una matriz de estroma avascular subyacente. La membrana amniótica inmunológicamente ingenua ayuda a la inducción de la adhesión y migración de las células epiteliales para reducir las reacciones inflamatoria, cicatricial y angiogénica. [23,31,53] Por lo tanto, la MA puede minimizar la respuesta inflamatoria, inducir la supresión de la IL-1a y IL-1 $\beta$  en las células epiteliales, apoyar la supervivencia de las células madre epiteliales del limbo trasplantadas a través de factores de crecimiento tales como EGF, KGF, HGF y bFGF y a través de la inhibición de la actividad de la proteinasa.[50] Además, se puede evitar la formación de tejido cicatricial por la captura de polimorfonucleares y previniendo por lo tanto la infiltración del estroma corneal y la supresión del sistema de señalización TGF $\beta$  y la diferenciación a miofibroblastos de fibroblastos normales. [54]

Tsubota y sus colegas fueron los primeros en introducir la combinación de trasplante de aloinjerto limbal y trasplante de membrana amniótica en pacientes con penfigoide cicatricial ocular, [51], donde se observó una tasa de éxito a corto plazo del 86%. Nakamura et al. propusieron la aplicación de membrana amniótica liofilizada esterilizada como un sustrato para el cultivo de células epiteliales corneales autólogas para la reconstrucción de la superficie ocular. [39] La membrana amniótica presenta una rápida adopción con una amplia gama de aplicaciones en oftalmología.

La literatura disponible reporta resultados favorables para el uso de trasplante de membrana amniótica como sustituto del epitelio después de la escisión de las grandes neoplasias de la superficie ocular, reconstrucción de fondo de saco conjuntival, pterigión, úlceras corneales neurotróficas graves o refractarias, la queratitis bacteriana, reconstrucción de la superficie conjuntival y para disminuir los síntomas después de quemaduras oculares agudas. [56] En un estudio de serie de casos intervencional no comparativo prospectivo, Gündüz et al. informó de que el trasplante de membrana amniótica sin conservantes es útil después de la escisión de neoplasias extensas de la superficie ocular, tales como el carcinoma de células escamosas, melanoma maligno y linfangioma-conjuntivo-orbitario. Las complicaciones del tratamiento fueron deficiencia parcial de células madre en ambos ojos y la formación de simblefaron en un ojo. No se detectó ningún rechazo del injerto inmunológico. La membrana amniótica esterilizada liofilizada ha demostrado que resulta en la epitelización completa, pronta resolución de la inflamación ocular y no recurrencia del pterigión en un período de seguimiento de

14 meses. Para la reconstrucción de la superficie conjuntival después de la resección simbléfaron, la gravedad del simbléfaron, la gravedad de la disminución de la función lagrimal y una disminución en la cantidad conjuntiva saludable son factores de mal pronóstico para los resultados a largo plazo del trasplante de membrana amniótica para la reconstrucción de la superficie conjuntival. Un estudio reciente demostró el uso de trasplante de membrana amniótica en un modelo animal para ayudar en la curación de la queratitis bacteriana. [56] En este modelo de rata con queratitis por *Staphylococcus aureus*, el examen histopatológico mostró una menor turbidez corneal y la neovascularización en el grupo de combinación con cefazolina y trasplante de membrana amniótica, en comparación con los grupos de solución salina y trasplante de membrana amniótica, y cefazolina sin trasplante de membrana amniótica.

La cobertura completa de la superficie ocular con trasplante de membrana amniótica se realizó en pacientes con quemadura química aguda severa y quemaduras térmicas para proteger y promover la regeneración conjuntival y para prevenir las complicaciones de quemaduras, como la formación de simbléfaron corneal por fusión [57] Sin embargo, los autores reportan que el trasplante de membrana amniótica no mejoró la tasa de éxito general de la restauración de la superficie ocular ni preservó la integridad del ojo en pacientes con quemaduras agudas graves, si se usa solo o en conjunción con otros procedimientos quirúrgicos. Usando escaneo láser con microscopía confocal in vivo para examinar la migración celular, Nubile et al. descubrió dos mecanismos diferentes de la adhesión. Cuando la membrana amniótica se comporta como un parche, en lugar de como un injerto,

las células epiteliales migran bajo la membrana, lo que resulta en la desintegración de la membrana. [57] Cuando la membrana amniótica actúa como un injerto, se convierte en la matriz de la membrana basal, se integra con el estroma superficial corneal permitiendo que las células epiteliales migren y crezcan en él. [58] Este comportamiento contribuye probablemente a la mala evolución observada por Joseph et al. [56]

El trasplante de membrana amniótica sin suturas con pegamento de fibrina o ProKera se considera un método seguro y fácil que evita las complicaciones relacionadas con suturas y se acorta el tiempo de la cirugía. [56]

Una desventaja del trasplante de membrana amniótica es su asociación con la calcificación corneal. En un estudio del 117 casos con trasplante de membrana amniótica, Anderson et al. reportó un (12,8%) tasa significativa de calcificación corneal, que se producen de 3-17 semanas después de la cirugía. Los autores identificaron los factores de riesgo para la calcificación corneal postoperatoria como calcificación corneal preoperatoria en uno de los ojos o el uso postoperatorio de gotas para los ojos que contienen fosfato. Un estudio más reciente sugiere que el uso de buffer de fosfato-hialuronato en gotas favorece la formación de depósitos de hidroxiapatita de fosfato de calcio cristalino insoluble en el estroma en presencia de queratopatía epitelial. [59] El uso excesivo de este tipo de gotas para los ojos puede causar calcificación corneal, lo que puede requerir cirugía con injerto de córnea para la rehabilitación visual posterior.

### **Trasplante de células madre del limbo**

El trasplante de células madre del limbo fue iniciado a finales de 1980; este procedimiento incluye autoinjerto conjuntival limbal y aloinjerto, injerto queratolimbal, aloinjerto conjuntival vivo relacionado, y la expansión ex vivo con trasplante. [17,42] Para los pacientes con insuficiencia de células madre del limbo unilateral, el trasplante de limbo autólogo es la mejor opción. En los pacientes con insuficiencia de células madre del limbo casi total o total bilateral, la expansión ex vivo usando un sustrato biocompatible bioingeniería o trasplante alogénico de un origen familiar o de cadáver viviente puede ser las únicas opciones viables. Los beneficios del trasplante de células madre del limbo incluyen un mejor manejo sintomático, mejoría en la sintomatología del paciente y la regresión de la neovascularización corneal y conjuntivalización. Evidentemente, las tasas de éxito de trasplante dependen de la etiología de la insuficiencia de células madre del limbo, la fuente del tejido del donante, comorbilidades y rechazo inmunológico en el caso de los aloinjertos.

Estudios pioneros identificaron la fuente de las células madre limbares, una mejor comprensión del papel de las células madre limbares y cultivaron el campo de la reconstrucción y restauración de la superficie ocular.

En la insuficiencia de células madre del limbo severa, la inflamación crónica y conjuntivalización de la córnea progresa hacia la queratoconjuntivitis cicatricial y pérdida de la visión. Queratoplastía penetrante estándar para la restauración de la claridad de la córnea y avascularidad es una contraindicación en el protocolo de manejo quirúrgico de los pacientes con insuficiencia de células madre del limbo. Las células corneales epiteliales progenitoras de un injerto corneal tienen longevidad y

capacidad de regeneración limitadas, en comparación con las células madre del limbo. En ausencia de células madre limbares, surgirá conjuntivalización del botón corneal trasplantado, posterior rechazo inmunológico de injerto y glaucoma secundario. La queratoplastia penetrante y queratoplastia lamelar han recuperado recientemente su condición de herramientas quirúrgicas en estos pacientes, pero sólo además o después de trasplante de limbo. [21] Sin embargo, los datos de un estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a la combinación de trasplante de aloinjerto queratolimbial simultánea con queratoplastia penetrante sugieren que el mecanismo de rechazo inmunológico puede ser diferente en los injertos centrales y limbares. [43]

El trasplante de limbo autólogo fue descrito por primera vez en 1989 por Kenyon y Tseng como un medio de restaurar las células madre epiteliales de la córnea en el ojo afectado. [17] A pesar de su éxito, su utilidad es limitada. Una limitación seria del trasplante autólogo de células limbares epiteliales es el requerimiento de una donación de tamaño considerable; debe ser tomado hasta un 30-40% del el ojo contralateral de los donantes y su toma puede dañar la integridad estructural teóricamente, causar insuficiencia de células madre del limbo subclínica o cambios idiopáticos en el ojo donante. En un modelo de conejo se han observado después de la eliminación quirúrgica o química total o parcial del epitelio limbar, cicatrización retrasada, erosión recurrente, vascularización corneal y conjuntivalización. [44-46] En una serie de casos de seis pacientes que desarrollaron epitelopatía corneal crónica secundaria a uso de lentes de contacto blandas y exposición a tiomersal, uno de cada cinco pacientes que recibieron



trasplante de limbo autólogo desarrollo opacidad epitelial adyacente a la zona donante en el ojo previamente asintomático. Jenkins et al. sugirió que la disfunción de células madre limbales subclínica puede ocurrir en epitelopatía asociada a uso de lentes de contacto crónico y postuló que el trasplante autólogo en pacientes bilateralmente expuestos puede fallar al restaurar el fenotipo epitelial del ojo huésped, mientras que causan agotamiento de la reserva de células madre del ojo donante y pueden poner en peligro su integridad epitelial. [47] El timerosal es un conservante organomercurio, que ha sido asociado con inducción de insuficiencia límbica total y opacificación corneal. [48] En el caso de exposición bilateral, el aloinjerto queratolimbale seguido de queratoplastia penetrante puede ser útil. En una serie de casos de seis pacientes que fueron sometidos a trasplante autólogo de células madre del limbo, Dua y Azuara-Blanco reportaron el desarrollo de queratitis filamentosa a lo largo del borde de la zona donante en un paciente. [49] Otras complicaciones incluyen pseudopterigión, microperforación iatrogénica intraoperatoria, epitelio corneal anormal y adelgazamiento. [50] Ya sea real o teórica, no se ha documentado en los seres humanos una correlación directa entre la donación limbal y la insuficiencia de células madre del limbo, y la incidencia de complicaciones es baja, en la medida de lo conocido. Los beneficios, sin embargo, son mayores que los riesgos para estos casos seleccionados.

La Expansión ex vivo y las técnicas de cultivo de células madre del limbo autólogas se están investigando activamente. El pequeño tamaño de la biopsia limbal necesario para la expansión ex vivo reduce sustancialmente la probabilidad de las complicaciones antes mencionadas. En un artículo de referencia, Pellegrini

et al. Describió la reconstrucción exitosa de la superficie ocular en dos pacientes con insuficiencia de células madre del limbo severa utilizando el trasplante de las células epiteliales de la córnea que habían sido expandidas in vitro en fibroblastos 3T3. [27] Posteriormente se informó, el uso de membrana amniótica humana para la reconstrucción de la superficie ocular y como un sustrato de soporte para el crecimiento ex vivo de células epiteliales corneales equivalentes autólogas y su exitosa reconstrucción de la superficie ocular en modelos de córnea animales, así como en humanos. [21-23,30,46].

Evidencia reciente sugiere que el trasplante de células madre del limbo cultivadas en membrana amniótica puede ser más eficaz que el trasplante de células madre del limbo convencional con aloinjerto limbal. En un caso clínico reciente en un paciente con síndrome de Stevens Johnson severo con observación durante 4 años, la reducción de la cicatrización de la córnea fue más eficaz y la mayor mejoría de la visión se demostró con la reconstrucción mediante células madre del limbo cultivadas, preparadas por desagregación enzimática de tejido del donante y posteriormente se cultivaron en una membrana amniótica desnuda, en comparación con el trasplante de cuatro cuadrantes de aloinjertos limbares en el receptor. [41] Ang et al. reportó que la epitelización completa de la córnea se logró en 2 días utilizando células madre limbares cultivadas, mientras que con las células madre limbares convencionales, se requiere 3 semanas para lograr los mismos resultados. [41] La reconstrucción de la superficie ocular utilizando la combinación de trasplante de células madre del limbo y trasplante de membrana amniótica ha demostrado que también reduce la fibrosis conjuntival y restaura la visión en

lesiones severas relacionadas con pirotecnia con disfunción límbica total y fibrosis conjuntival. [54,55] El trasplante de membrana amniótica se discute en detalle más tarde.

Evidentemente, el trasplante de células madre del limbo es una herramienta quirúrgica prometedora para el tratamiento de trastornos graves de la superficie ocular. Muchos de estos estudios son sólo de investigación, con una baja potencia estadística, y hay muchas preguntas, tales como la compatibilidad HLA, métodos de cultivo, los mecanismos celulares y moleculares de las células epiteliales pre-y post-trasplante o la interacción subcelular con el microambiente, las cuales aún no han sido contestadas.

### **Selección de candidatos y de manejo quirúrgico**

La reconstrucción de la superficie ocular es uno de los retos más difíciles de la oftalmología. Un resultado exitoso requiere de una evaluación preoperatoria completa, técnicas quirúrgicas complejas y tratamiento médico postoperatorio integral. La riqueza de los datos de la literatura sugiere que no todos los pacientes con insuficiencia de células madre del limbo son creados iguales. Factores pronósticos más importantes son la fisiopatología subyacente de insuficiencia de células madre del limbo, el grado y lateralidad del SIL, el grado de afectación conjuntival, las funciones de la película lagrimal, la función anatómica y fisiológica del anexos oculares externos, número de cirugías previas de la superficie ocular, el estado inmunológico, la necesidad de queratoplastia concurrente y uso de pautas de inmunosupresión.

El síndrome de Stevens Johnson severo puede progresar a cicatrización conjuntival, defectos epiteliales de la córnea o ulceración. Los pacientes con insuficiencia de células madre del limbo severa causada por una enfermedad inmunológica subyacente, tales como síndrome de Stevens Johnson, tienen un peor pronóstico para la rehabilitación de la superficie ocular exitosa y para la mejora de la visión que aquellos pacientes con insuficiencia de células madre del limbo secundarias a quemaduras químicas y térmicas. [21,22,30,38] Un factor importante es la presencia de inflamación conjuntival persistente. La inflamación contribuye a rechazo del injerto por liberación, transporte y presentación de antígenos alogénicos a los tejidos linfáticos. El trasplante de epitelio corneal no goza de la desviación inmune asociada a la cámara anterior como la queratoplastia penetrante, especialmente por el predominio de células de Langerhans en el limbo. Dado que la cirugía puede activar el proceso patológico en estos pacientes, no debe considerarse hasta que la inflamación esté totalmente controlada. En consecuencia, los regímenes de inmunosupresión preoperatorios y postoperatorias para la lucha contra la inflamación y vascularización serían componentes importantes en el manejo de los pacientes para mejorar la longevidad del injerto.

En el síndrome de Stevens Johnson la queratinización preoperatoria de la superficie ocular y del párpado y la presencia de anomalías de los anexos también son factores de mal pronóstico para los resultados quirúrgicos. [61] Los factores mecánicos que causan trauma de la superficie ocular, como la disfunción de las glándulas de Meibomio, ojo seco, triquiasis, entropión y queratitis microbiana, deben ser tratados agresivamente antes de la operación.



# Justificación

La superficie ocular se comporta como una unidad funcional de manera que una alteración significativa en una de sus partes (conjuntiva, cornea, limbo y película lagrimal) acaba afectando al resto.

Estas alteraciones de la superficie ocular y en particular de la córnea representan una parte muy importante de la patología en Oftalmología.

La superficie ocular abarca una subespecialidad dentro de la Oftalmología en la que los oftalmólogos se forman específicamente para poder tratar tanto médica como quirúrgicamente las diferentes patologías que pueden acontecer.

En los últimos años ha mejorado el conocimiento y los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades dando lugar a nuevos métodos diagnósticos clínicos y terapéuticos, esto ha permitido mejorar los resultados en distintas patologías. Sin embargo, algunas de ellas siguen representando un verdadero reto terapéutico con los tratamientos existentes hasta la fecha.

Conocer el abanico de opciones de tratamiento quirúrgico para diversas enfermedades de la superficie ocular, incluyendo perforaciones corneales, pterigión, quemaduras oculares químicas y deficiencia límbica, y comparar los distintos resultados entre ellos supone información valiosa para optimizar el manejo de los pacientes con dicha patología.

# Objetivo

Los objetivos que nos hemos planteado con esta investigación, son:

## OBJETIVO GENERAL.

- Determinar el resultado del tratamiento de patologías de la superficie ocular con las alternativas quirúrgicas a nuestro alcance

## OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Identificar las patologías de superficie ocular presentes en nuestro medio que requieren manejo quirúrgico
- Identificar los factores de riesgo asociados
- Conocer la seguridad de los procedimientos quirúrgicos con trasplante de membrana amniótica en patologías de la superficie ocular.
- Conocer la estabilidad del tratamiento de patologías de la superficie ocular con: trasplante de membrana amniótica a mediano plazo.
- Comparar nuestros resultados en el tratamiento de patologías de la superficie ocular con la literatura mundial.

# Hipótesis

1. Las alternativas para la reconstrucción de la superficie ocular suponen un tratamiento óptimo para las patologías graves de la misma en casos bien seleccionados.
2. Los resultados obtenidos en nuestro medio son similares a los publicados internacionalmente.

# Metodología

Estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo, Transversal.

## Universo de trabajo

Se estudiaron los pacientes que se sometieron a reconstrucción de la superficie ocular con membrana amniótica en el Servicio de Cornea de la UMAE de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo del 01/04/2011 al 01/03/2014.

## Selección de la Muestra

Se ingresaron al estudio la totalidad de pacientes operados en el periodo del 01/04/2011 al 01/03/2014.



Se incluyeron pacientes con un tiempo de seguimiento mínimo de un mes;  
se excluyó a pacientes con expediente incompleto.

## Definiciones

### Variable demográfica

<i>Variable de estudio</i>	<i>Nivel de medición.</i>	<i>Definición</i>	<i>Indicador de medición.</i>
Edad	Cuantitativa de intervalo	Tiempo de vida del paciente expresada en años cuando se le realizó el procedimiento quirúrgico.	Hasta 30 años 31 a 50 años 51 a 70 años Más 70 años
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino.	Masculino femenino.
Otras comorbilidades sistémicas	Cualitativa nominal dicotómica	Situación de padecer dos o más enfermedades sistémicas al mismo tiempo.	Si No
Cirugía Ocular	Cualitativa nominal dicotómica	Procedimiento quirúrgico extra y/o intraocular.	Si No
Otras comorbilidades oculares	Cualitativa nominal dicotómica	Situación de padecer dos o más enfermedades oculares al mismo tiempo.	Si No

### Variable de estudio

<i>Variable de estudio</i>	<i>Nivel de medición.</i>	<i>Definición</i>	<i>Indicador de medición.</i>
Úlcera corneal	Cualitativa	Perdida de continuidad en la superficie epitelial que se asocia a necrosis o destrucción del tejido subyacente	Infecciosa Inmunológica Dellen Neuroparalítica Neurotrófica Quemadura química Idiopática
Infecciosa	Cualitativa nominal dicotómica	Resultado de la invasión de un microorganismo (bacteria, virus, hongo, parásito) en un epitelio intacto o posterior a una pérdida de integridad epitelial	Si No
Inmunológica	Cualitativa nominal dicotómica	Infiltración corneal, ulceración o adelgazamiento periférico, grave y persistente asociado a escleritis, asociada enfermedad vascular del colágeno sistémica como artritis reumatoide	Si No
Dellen	Cualitativa nominal dicotómica	Resultado de la inestabilidad localizada de la película lagrimal, que puede ser idiopática o secundaria, se caracteriza por un adelgazamiento localizado, redondeado de la córnea periférica, con deshidratación del estroma y compactación de sus lamina.	Si No
Neurotrófica	Cualitativa nominal dicotómica	Resultado de la pérdida de los influjos neuronales, se produce exfoliación de las células epiteliales y afectación de la curación, ocasionando ulceración persistente y progresiva. Secundaria a sección del v par craneal, herpes, diabetes, neurinoma del acústico, etc.	Si No
Quemadura química	Cuantitativa de intervalo	Resultado de una lesión accidental por sustancias álcalis o ácidos	Grado I Grado II Grado III Grado IV

Éxito	Cualitativa nominal dicotómica	Completa epitelización de la córnea y estabilización del adelgazamiento estromal, en un periodo de 1 a 4 semanas	Si No
Falla	Cualitativa nominal dicotómica	Persistencia o recurrencia de la lesión ulcerativa, disolución prematura de la membrana amniótica o falta de curación epitelial o estromal.	Si No
Vascularización corneal	Cuantitativa nominal dicotómica	Presencia de nuevos vasos sanguíneos en la cornea	Si No

## Procedimiento de la Muestra

Se realizó una revisión sistemática de los expedientes clínicos de los pacientes operados de reconstrucción de la superficie ocular con membrana amniótica liofilizada en el servicio de córnea, tomando en cuenta las variables enunciadas anteriormente.

## Hoja de Recolección de Datos

Nombre:	_____		
Edad:	_____	Ojo derecho:	_____ Ojo izquierdo: _____
Sexo:	_____	Diagnóstico:	_____
Artritis R:	_____	DM:	_____
Agudeza visual:	_____	AV postqx:	_____
Tratamiento previo:	_____ Fecha de cirugía: _____		
Cirugía previa:	_____		
Seguimiento:	_____ Tx posqx _____		
Falla:	_____	Éxito:	_____ Neovasos: _____
Complicaciones:	_____		

## Aspectos Éticos

Al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional no se realizó consentimiento informado.

Los datos de carácter de salud no pueden asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto.

**RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.** De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud el estudio no representa riesgo para los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo.

**BALANCE RIESGO/BENEFICIO.** No representa un riesgo y los beneficios suponen aportar información valiosa para el tratamiento de nuevos pacientes en el futuro.

**CONFIDENCIALIDAD.** La confidencialidad de la información de los pacientes se garantizará mediante el resguardo de la información de los mismos, los datos obtenidos serán únicamente del conocimiento del tutor y tesista.

## **Resultados**

Este trabajo analiza los resultados globales obtenidos con el trasplante de membrana amniótica en distintas patologías de la superficie ocular y con un periodo de seguimiento medio de 60 días (rango 30 a 120 días). Se estudiaron 37 ojos de 33 pacientes (23 hombres y 10 mujeres), con edad media de 53 años (rango 22 a 85 años) Se dividieron para su estudio en 5 grupos. En el grupo 1 se incluyeron 15 ojos con defectos epiteliales persistentes (los datos clínicos y demográficos se resumen en la tabla 1), que no respondían a tratamiento médico. Los defectos

epiteliales persistentes se presentaron en pacientes después de queratoplastia penetrante (7), queratitis bacterianas (5), queratitis herpética (1), artritis reumatoide (1) y orbitopatía tiroidea (1).

En el grupo 2 se estudiaron 4 ojos de pacientes con trauma ocular químico secundario a álcalis (2) y ácidos (2) (los datos clínicos y demográficos se resumen en la tabla 2).

Los 9 ojos con perforaciones y adelgazamientos corneales se analizaron en el grupo 3, presentándose después de queratitis bacterianas (2), ojo seco severo (5), trauma penetrante (1) y resección de pterigión (1) (los datos clínicos y demográficos se resumen en la tabla 3).

En el cuarto grupo se revisaron los resultados en pacientes con resección de pterigión (4) (tabla 4). Y en el grupo 5 se incluyeron 5 pacientes con alteraciones diversas: queratopatía bullosa (2), cuerpo extraño corneal (2) y extrusión de INTACS (1) (tabla 5).

Tabla 1. Defectos epiteliales persistentes

Paciente	Edad (años)	Género	Ojo	Dx primario	Dx secundario	Tratamiento
1	85	M	OD	Úlcera corneal	-	MA + adhesivo tisular
2	85	M	OS	Úlcera corneal	-	MA + adhesivo tisular
4	53	M	OD	Queratitis por exposición	Orbitopatía tiroidea	MA + adhesivo tisular
16	75	M	OD	Úlcera corneal	-	MA
19	35	M	OS	Úlcera corneal	-	MA
34	67	M	OS	Úlcera corneal	-	MA + adhesivo tisular
3	63	M	OS	Úlcera corneal en QPP	-	MA
7	35	M	OD	Úlcera corneal en QPP	-	MA
12	62	F	OS	Úlcera corneal en QPP	-	MA + adhesivo tisular
15	48	M	OS	Úlcera corneal en QPP	-	MA
18	47	M	OS	Úlcera corneal en QPP	Artritis reumatoide	MA + adhesivo tisular
25	54	M	OS	Úlcera meta herpética	-	MA
21	60	F	OD	Defecto epitelial persistente	Artritis reumatoide	MA + adhesivo tisular
30	56	F	OD	Úlcera corneal en QPP	-	MA + adhesivo tisular

Paciente	Neovasos	AV preqx	AV postqx	Seguimiento (días)	Resultado
1	Si	MM	CD 50 cm	60	
2	Si	MM	MM	60	
4		CD 1 m	20/400	60	
16	Si	20/80	20/80	60	
19	Si	PL	MM	45	
34		20/60	20/50	60	
3		CD 30 cm	CD 50 cm	60	
7		PL	PL	60	Reepitelización completa
12	Si	CD 1 m	CD 1.5 m	45	
15	Si	MM	CD 30 cm	60	
18	Si	MM 50	CD 30 cm	90	
25		CD 30	20/140	60	
21	Si	CD 40 cm	CD 2 m	45	
30		20/140	20/100	60	
31		20/400	20/200	60	

M – masculino, F – femenino, OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo, Dx – diagnóstico, AV – agudeza visual, MA – membrana amniótica, NPL – no percibe luz, PL – percibe luz, MM – movimiento de manos, CD – cuenta dedos

Tabla 2. Quemaduras químicas

Paciente	Edad (años)	Género	Ojo	Dx primario	Dx secundario	Tratamiento
5	22	M	OD	Quemadura por álcalis grado IV	-	MA + adhesivo tisular
6	22	M	OS	Quemadura por álcalis grado IV	-	MA + adhesivo tisular
14	39	M	OS	Quemadura por ácido	Orbitopatía tiroidea	MA
33	25	M	OS	Quemadura por ácido + escleromalacia	-	MA

  

Paciente	Neovasos	AV preqx	AV postqx	Seguimiento (días)	Resultado
5		PL	NPL	180	dehiscencia de injerto, lisis corneal
6		MM	PL	180	dehiscencia de injerto, lisis corneal
14		CD 30 cm	MM	90	Perforación
33		MM	PL	90	dehiscencia de injerto, lisis corneal

M – masculino, F – femenino, OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo, Dx – diagnóstico, AV – agudeza visual, MA – membrana amniótica, NPL – no percibe luz, PL – percibe luz, MM – movimiento de manos, CD – cuenta dedos

Tabla 3. Perforaciones corneales y adelgazamientos

Paciente	Edad (años)	Género	Ojo	Dx primario	Dx secundario	Tratamiento
13	55	M	OS	Descemetocele	Úlcera corneal	MA + adhesivo tisular
17	52	M	OD	Dellen	Resección de pterigión	MA + adhesivo tisular
10	75	F	OS	Úlcera corneal perforada	-	MA
11	74	F	OD	Úlcera corneal perforada	AR	MA
23	53	M	OS	Úlcera corneal perforada	AR	MA
37	57	F	OD	Úlcera corneal perforada	Sjögren	MA
24	24	M	OD	Perforación corneal	Trauma ocular abierto	MA + adhesivo tisular
26	43	F	OS	Úlcera corneal perforada	Sjögren	MA
27	43	F	OD	Úlcera corneal perforada	Sjögren	MA

Paciente	Neovasos	AV preqx	AV postqx	Seguimiento (días)	Resultado
13		CD 50 cm	20/400	60	
17		20/200	20/100	60	
10		PL	MM	60	
11		PL	MM	60	Reepitelización completa + formación de cámara anterior
23		MM	CD 50 cm	45	
37		PL	MM	45	
24		MM	CD 30 cm	60	
26	Si	MM	PL	60	Dehiscencia de injerto
27	Si	MM	MM	60	Dehiscencia de injerto

M – masculino, F – femenino, OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo, Dx – diagnóstico, AV – agudeza visual, MA – membrana amniótica, NPL – no percibe luz, PL – percibe luz, MM – movimiento de manos, CD – cuenta dedos, AR – artritis reumatoide

Tabla 4. Pterigión

Paciente	Edad (años)	Género	Ojo	Dx primario	Dx secundario	Tratamiento
8	29	F	OD	Pterigión recidivante	-	MA + adhesivo tisular
9	29	F	OS	Pterigión recidivante	-	MA + adhesivo tisular
20	72	M	OD	Pterigión recidivante	-	MA + adhesivo tisular
22	38	M	OS	Pterigión invasor	-	MA + adhesivo tisular

Paciente	Neovasos	AV preqx	AV postqx	Seguimiento (días)	Resultado
8		20/50	20/40	90	
9		20/60	20/50	90	Epitelización completa sin recidiva
20		20/400	20/200	90	
22		CD 60 cm	20/140	90	

M – masculino, F – femenino, OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo, Dx – diagnóstico, AV – agudeza visual, MA – membrana amniótica, NPL – no percibe luz, PL – percibe luz, MM – movimiento de manos, CD – cuenta dedos

Tabla 5. Otros

Paciente	Edad (años)	Género	Ojo	Dx primario	Dx secundario	Tratamiento
29	72	F	OS	Queratopatía bullosa	-	MA + adhesivo tisular
36	64	F	OD	Queratopatía bullosa	-	MA + adhesivo tisular
28	43	M	OS	Leucoma + anillo de herrumbre	-	Q. superficial + MA + adhesivo tisular
32	32	M	OS	Extrusión de anillo intraestromal	-	Retiro de anillo + MA + adhesivo tisular
35	59	M	OD	Cuerpo extraño corneal	-	Q. superficial + MA + adhesivo tisular

Paciente	Neovasos	AV preqx	AV postqx	Seguimiento (días)	Resultado
29		CD 1.2 m	CD 1.2 m	30	
36		MM	MM	60	
28		20/40	20/30	30	Reepitelización completa con integración del injerto
32		20/140	20/80	45	
35		20/100	20/80	60	

M – masculino, F – femenino, OD – ojo derecho, OS – ojo izquierdo, Dx – diagnóstico, AV – agudeza visual, MA – membrana amniótica, NPL – no percibe luz, PL – percibe luz, MM – movimiento de manos, CD – cuenta dedos, Q. superficial – queratectomía superficial.

Grupo 1: Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas bajo anestesia retrobulbar. Se realizó remoción del epitelio circundante con hoja de bisturí No. 15, posteriormente se realizó el implante de la membrana amniótica con la cara estromal hacia abajo, en 7 casos se realizó fijación de la misma mediante puntos simples nylon 10-0 paralelos al limbo y en los 8 restantes se aplicó un sellador de fibrina. En todos los casos se aplicó una lente de contacto terapéutica, colirios de prednisolona y ciprofloxacino, y parche oclusivo las primeras 24 horas. El tratamiento postoperatorio consistió en colirios de ciprofloxacino y prednisolona 4 a 6 veces al día.

Grupo 2: Bajo anestesia retrobulbar. Se realizó el implante de la membrana amniótica con la cara estromal hacia abajo, en los dos ojos con quemadura por álcalis se realizó la fijación mediante sellador de fibrina y en los casos de quemadura por ácido con puntos simples nylon 10-0 paralelos al limbo, de igual forma se colocó una lente de contacto terapéutica en los cuatro casos, colirios de prednisolona y ciprofloxacino en el postquirúrgico y parche oclusivo 24 horas. En el paciente con afectación bilateral por cáusticos se empleó terapia inmunomoduladora sistémica a base de azatioprina, montelukast y prednisona.

Grupo 3: Se empleó la misma técnica descrita en los grupos anteriores, en los 5 ojos con úlceras corneales perforadas se fijó el injerto de membrana amniótica mediante puntos simples paralelos a la lesión, en los casos de trauma penetrante, descematocele y Dellen corneal se empleó adhesivo tisular de fibrina. Los cuidados postquirúrgicos fueron iguales que en el primer grupo. En los 4 ojos con deficiencia

grave de la película lagrimal por enfermedades autoinmunes se empleó ciclosporina tópica 3 veces al día.

Grupo 4: Posterior a la resección de pterigión se realizó la fijación del injerto con sellador de fibrina sobre la esclerótica desnuda en los 4 casos, así mismo se emplearon lentes de contacto terapéuticas, colirios de prednisolona y ciprofloxacino y parche por 24 horas.

Grupo 5: En los 2 casos de queratopatía bullosa se realizó remoción del epitelio corneal y fijación de la membrana amniótica con puntos simples Nylon 10-0 paralelos al limbo en periferia corneal. En los 2 ojos con depósitos en el estroma anterior de la córnea se realizó inicialmente queratectomía superficial con hoja de bisturí No. 15; en el ojo con extrusión de INTACS se retiró el segmento intracorneal, con posterior remoción del epitelio circundante. En los últimos tres se empleó adhesivo tisular de fibrina para la fijación del injerto. Los cuidados posquirúrgicos no fueron diferentes a los del grupo 1.

En ningún grupo se describieron complicaciones intraoperatorias.

### **Evolución**

Grupo 1: En todos los pacientes se observó epitelización completa del defecto, con desintegración de la membrana amniótica, en sólo tres pacientes de este grupo la agudeza visual continuó sin cambios (2, 16, 7), el resto (12 ojos) presentó mejoría de la agudeza visual. Se describió en los 15 casos (100%)



disminución del dolor y fotofobia, así como de la hiperemia conjuntival; y disminución en la neovascularización corneal (casos 1, 2, 12, 15, 16, 18, 19, 21).

Grupo 2: En los 4 ojos se observó dehiscencia del injerto, lisis corneal en 3 casos (5, 6, 33) y perforación en un ojo (14). La agudeza visual empeoró en todos los casos de este grupo. Requiriendo nuevo manejo quirúrgico.

Grupo 3: Se describió reepitelización con cierre del defecto e integración de la membrana amniótica, formación de la cámara anterior, sin fuga de acuoso además de mejoría en la agudeza visual en 7 de los 9 ojos (10, 11, 13, 17, 13, 24, 37). El caso con perforación bilateral por ojo seco severo secundario a Síndrome de Sjögren presentó dehiscencia del injerto en ambos ojos, con empeoramiento de la agudeza visual.

Grupo 4: Los 4 ojos tratados (8, 9, 20, 22) presentaron epitelización conjuntival completa sin recidiva con integración del injerto, además de mejoría en la agudeza visual.

Grupo 5: Los dos casos con queratopatía bullosa (29, 36) se presentaron sin ningún cambio en la agudeza visual, pero con disminución de la fotofobia, sensación de cuerpo extraño y dolor. Los pacientes con defectos epiteliales inducidos quirúrgicamente (28, 32, 35) se encontraron con mejor agudeza visual, menor opacidad corneal, aumento del grosor corneal y remisión de la sintomatología. En los 5 casos se observó reepitelización completa con integración del injerto (éxito 100%).

# Discusión

En años recientes, el trasplante de membrana amniótica se ha convertido en el tratamiento de elección para algunas patologías de la superficie ocular. En otras patologías, con tratamiento médico efectivo, representa una alternativa terapéutica cuando los métodos conservadores fallan. En cualquier caso, esta terapia es actualmente una técnica quirúrgica difundida en oftalmología.

La membrana amniótica trasplantada induce la epitelización de los tejidos, y reduce la inflamación y la cicatrización. Favorece el crecimiento, adhesión y diferenciación de las células epiteliales, además de prevenir su apoptosis. [60]

La técnica quirúrgica usada en todas las situaciones incluye cubrir el defecto epitelial/estromal con un fragmento de membrana amniótica. Es posible tratar úlceras corneales antes de que progresen a perforación; disminuye los síntomas en casos de queratopatía bullosa, y es útil en la reconstrucción de la superficie ocular en los casos de deficiencia parcial de células limbares. [61]

La membrana amniótica utilizada como parche en defectos epiteliales persistentes proporciona muchas de las ventajas dadas por una lente de contacto terapéutica, ya que ayuda a estabilizar el epitelio corneal, proteger contra la fricción de los párpados, disminuir los síntomas, y evitar la desecación de la córnea. También tiene una variedad de propiedades biológicas que se han demostrado previamente para favorecer la epitelización, que incluyen concentraciones altas de factor de crecimiento, junto con una reducción en la inflamación y la cicatrización.

Esta combinación de efectos mecánicos y biológicos sugiere, al menos teóricamente, que el implante de membrana amniótica podría ser una opción superior a la lente de contacto terapéutica. [63].

En el primer grupo se observó una completa epitelización con remisión de los síntomas en todos los ojos (100%), con mejoría en la agudeza visual al final del seguimiento en el 80% de ellos (12 ojos). Destaca de este grupo que el 46.66% de los casos presentaron antecedente de queratoplastía penetrante, que se asocia a disminución de la sensibilidad corneal o de la población de células limbares; así como en el caso del ojo con complicaciones después de infección por Herpes virus (6.6%). El 46.66% restante se compuso de 5 defectos epiteliales persistentes secundarios a queratitis infecciosas, uno idiopático y el último asociado a queratitis por exposición. Siendo los comunes denominadores en este grupo la deficiencia parcial de células limbares y/o alteraciones en la sensibilidad corneal, el éxito del 100% con el injerto de membrana amniótica sugiere es un procedimiento seguro como alternativa en estos pacientes, principalmente después de presentar mala respuesta a tratamiento médico. No hubo diferencias en el resultado entre los pacientes tratados con adhesivo tisular vs los tratados con membrana amniótica suturada, sin embargo el trasplante sin suturas con pegamento de fibrina se considera un método seguro y fácil que evita las complicaciones relacionadas con suturas y se acorta el tiempo de la cirugía. [56]

En el grupo 2 se estudiaron los pacientes con quemaduras químicas graves, presentando mala evolución, con progresión de la lisis corneal, requiriendo múltiples manejos quirúrgicos posteriores. Presentaron además disminución de la agudeza

visual postquirúrgica en el 100%, El trasplante de membrana amniótica puede aumentar la comodidad del paciente y reducir la inflamación; en las quemaduras leves, la membrana amniótica restaura superficies de la córnea y de la conjuntiva. En quemaduras moderadas a graves, probablemente reduce las secuelas de las cicatrices conjuntivales, pero no evita las secuelas de la insuficiencia límbica que requiere trasplante de células madre del limbo. En la fase aguda, el trasplante de membrana amniótica se ha asociado a un papel protector contra el derretimiento progresivo y perforación. [64] Sin embargo en los casos de quemaduras graves con deficiencia severa de células madre del limbo se han observado mejores resultados cuando se emplea como adyuvante y no como monoterapia. En nuestro medio no contamos con infraestructura para realizar cultivo de células madre del limbo. No se observó diferencia en la evolución de la deficiencia grave de células madre del limbo en el paciente tratado con terapia inmunomoduladora sistémica como adyuvante.

En los pacientes analizados en el tercer grupo que presentaron perforaciones y adelgazamientos corneales, se observó un éxito del 77.77%, con epitelización completa, mejoría en el grosor corneal, formación de cámara anterior y ausencia de fuga de humor acuoso, así como mejoría en la agudeza visual. De los 7 casos exitosos en este grupo, 4 presentaron úlceras perforadas; 3 secundarias a ojo seco severo por Sjögren (secundario o primario) y 1 a queratitis infecciosa. Un ojo con Dellen corneal secundario a resección de pterigión, otro con descemetocèle como complicación de queratitis bacteriana y el último con perforación corneal secundaria a trauma con cuerpo extraño intraocular, presentando opacidad de la córnea que dificultaba manejo quirúrgico. El 22.22% de los ojos en este grupo presentó mala

evolución, con dehiscencia del injerto, persistencia de la perforación y disminución de la agudeza visual postoperatoria. Se trató de una paciente con enfermedad bilateral grave de la superficie ocular por Sjögren primario. Las perforaciones corneales y descemetocelares son el resultado final de un proceso de degradación tisular resultante de injurias inflamatorias o infecciosas. El injerto de membrana amniótica se ha utilizado en estos casos como una medida para posponer procedimientos quirúrgicos definitivos como la queratoplastia penetrante hasta que la inflamación haya disminuido, y así aumentar la tasa de éxito, que se describe baja en los casos de injertos tectónicos. El tratamiento de las perforaciones resultantes del síndrome de Sjögren primario o secundario es difícil, y las terapias convencionales se asocian con un alto riesgo de fracaso del injerto, injertos recurrentes, y fracaso de los adhesivos tisulares. Para evitar la inflamación e infligir más daño a la superficie, la inmunosupresión sistémica puede ayudar en la preparación de tales ojos para la reconstrucción.

El injerto de membrana amniótica también puede ser utilizado con éxito para cubrir grandes defectos conjuntivales tras la resección de la conjuntiva, con mejoría de los síntomas y ayudando a evitar las complicaciones cicatriciales conjuntivales tales como simblefaron y restricción de la motilidad. En el grupo 4 se estudiaron 4 ojos con pterigión, 3 casos se trataron de recidivas y 1 caso de pterigión invasor, en los 4 casos se observó rápida epitelización del defecto conjuntival creado quirúrgicamente y mejoría en la agudeza visual. La membrana amniótica no tiene una diferencia significativa en cuanto a tasa de recurrencia comparada con otras alternativas de tratamiento, pero se ha descrito una recuperación más rápida,

además de evitar las complicaciones relacionadas al autoinjerto conjuntival, como son deficiencia de células limbares y cambios cicatriciales en el ojo contralateral.

Muchos mecanismos estructurales y moleculares pueden explicar la acción de membrana amniótica en la mejora de los síntomas de la superficie ocular en pacientes con queratopatía bullosa. En primer lugar, el trasplante de membrana amniótica proporciona una nueva y no antigénica membrana basal humana para una nueva expansión de las células epiteliales. La nueva membrana basal restaura un ambiente saludable para promover la migración celular, la diferenciación y, lo más importante en la queratopatía bullosa, la adhesión celular. [62] En los 2 pacientes del grupo 5, tratados por queratopatía bullosa se registró disminución significativa de los síntomas, con adecuada integración del injerto y epitelización completa y no se observaron cambios en la agudeza visual por presentar mal pronóstico visual previo a la cirugía. Los pacientes con defectos epiteliales inducidos quirúrgicamente (retiro de cuerpo extraño corneal en 2 casos y retiro de segmento intracorneal extruido en 1 caso) presentaron resultados favorables, con mejoría en la agudeza visual y rápida epitelización corneal; destacando la ausencia de enfermedades concomitantes que afecten la superficie ocular en estos tres casos.

## **Conclusiones**

La piedra angular para el éxito en la reconstrucción de la superficie ocular, es la selección correcta de pacientes. Los avances en este campo han permitido tener a la mano del oftalmólogo múltiples alternativas para las diversas patologías

que atañen a la superficie ocular, sin embargo cada paciente debe ser individualizado, ya que en la mayoría de los casos se requiere la combinación de dos o más terapias para lograr resultados favorables.

Para pacientes con defectos epiteliales persistentes o defectos epiteliales inducidos quirúrgicamente, con nula o leve deficiencia de células limbales que no responden a tratamiento médico la membrana amniótica es una alternativa terapéutica que ha mostrado resultados favorables para lograr una estabilización del epitelio corneal, disminución de la inflamación y mejoría en la agudeza visual.

La membrana amniótica empleada para el tratamiento de pacientes con quemaduras químicas graves y deficiencia total de células madre del limbo no representa una opción adecuada como monoterapia. Puede ser empleada en casos agudos para disminuir la inflamación y posteriormente proporcionar el tratamiento etiológico adecuado, el trasplante de células madre del limbo.

En los casos de perforaciones corneales o adelgazamientos la membrana amniótica representa una alternativa previa a tratamientos más definitivos como trasplante corneal total o lamelar, con el fin de aumentar la tasa de éxito de estos mediante la estabilización de la superficie ocular y la disminución de la inflamación subyacente gracias a sus propiedades inherentes.

La membrana amniótica para pacientes con queratopatía bullosa ofrece una mejora de los síntomas de la superficie ocular principalmente gracias a la estabilización del epitelio corneal.

# Referencias

1. Shortt AJ, *et al.* Ocular surface reconstruction. *Acta Ophthalmologica*. 91(252) (2013).
2. Yiu SC, *et al.* Ocular surface reconstruction: recent advances and future outlook. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 18(6), 509-514 (2007).
3. Di Pascuale MA, *et al.* Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology* 112(5), 904-912 (2005).
4. Cher I. Blink-related microtrauma: when the ocular surface harms itself. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 31(3), 183-190 (2003).
5. Tsubota K, *et al.* Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch. Ophthalmol.* 114(6), 715-720 (1996).
6. Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int. Ophthalmol. Clin.* 34(1), 37-56 (1994).
7. Tsubota K, *et al.* Three different types of dry eye syndrome. *Cornea* 13(3), 202-209 (1994).
8. Murillo-Lopez F, *et al.* *Cornea and External Disease: Clinical Diagnosis and Management, Volume II.* Murillo-Lopez F, Pflugfelder SC (Eds). Mosby, MO, USA 663-686 (1997).
9. Patel S, *et al.* *The Dry Eye: A Practical Approach.* Butterworth-Heinemann, Scotland (2003).
10. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 21(4), 221-232 (1995).
11. Pfister RR. Corneal stem cell disease: concepts, categorization, and treatment by auto- and homotransplantation of limbal stem cells. *CLAO J.* 20(1), 64-72 (1994).
12. Schermer A, *et al.* Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin *in vivo* and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J. Cell Biol.* 103(1), 49-62 (1986).
13. Puangsricharern V, *et al.* Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 102(10), 1476-1485 (1995).
14. Tsubota K, *et al.* Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 102(10), 1486-1496 (1995).
15. Thoft RA. Conjunctival transplantation. *Arch. Ophthalmol.* 95(8), 1425-1427 (1977).
16. Thoft RA. Keratoepithelioplasty. *Am. J. Ophthalmol.* 97(1), 1-6 (1984).
17. Kenyon KR, *et al.* Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 96(5), 709-722 (1989).
18. Kenyon KR. Limbal autograft transplantation for chemical and thermal burns. *Dev. Ophthalmol.* 18, 53-58 (1989).



19. Copeland RA Jr, *et al.* Limbal autograft reconstruction after conjunctival squamous cell carcinoma. *Am. J. Ophthalmol.* 110(4), 412-415 (1990).
20. Mashima Y, *et al.* Limbal autograft transplantations for chronic ocular surface failure [Japanese]. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.* 47, 607-610 (1993).
21. Tsai RJ, *et al.* Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea* 13(5), 389-400 (1994).
22. Sangwan VS, *et al.* Successful reconstruction of damaged ocular outer surface in humans using limbal and conjunctival stem cell culture methods. *Biosci. Reports* 23(4), 169-174 (2004).
23. Kim JC, *et al.* Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 14(5), 473-484 (1995).
24. Kwitko S, *et al.* Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology* 102(7), 1020-1025 (1995).
25. Tan DTH, *et al.* Limbal transplantation. *Ophthalmology* 103(1), 29-36 (1996).
26. Morgan S, *et al.* Limbal autotransplantation in the acute and chronic phases of severe chemical injuries. *Eye* 10(Pt 3), 349-354 (1996).
27. Pellegrini G, *et al.* Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 349(9057), 990-993 (1997).
28. Tseng SC, *et al.* Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am. J. Ophthalmol.* 124(6), 825-835 (1997).
29. Theng JTS, *et al.* Combined penetrating keratoplasty and limbal allograft transplantation for severe corneal burns. *Ophthalmic Surg. Lasers* 28(9), 765-768 (1997).
30. Tsubota K, *et al.* Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 340(22), 1697-1703 (1999).
31. Azuara-Blanco A, *et al.* Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br. J. Ophthalmol.* 83(4), 399-402 (1999).
32. Tsai RJ, *et al.* Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N. Engl. J. Med.* 343(2), 86-93 (2000).
33. Schwab IR, *et al.* Successful transplantation of bioengineered tissue replacements in patients with ocular surface disease. *Cornea* 19(4), 421-426 (2000).
34. Holland EJ, *et al.* Changing concepts in the management of severe ocular surface disease over twenty-five years. *Cornea* 19(5), 688-698 (2000).
35. Tseng SC. Significant impact of limbal epithelial stem cells. *Indian J. Ophthalmol.* 48(2), 79-81 (2000).
36. Daya SM, *et al.* Living related conjunctival limbal allograft for the treatment of stem cell deficiency. *Ophthalmology* 108(1), 126-134 (2001).

37. Rama P, *et al.* Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. *Transplantation* 72(9), 1478-1485 (2001).
38. Gomes JA, *et al.* Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology* 110(3), 466-473 (2003).
39. Nakamura T, *et al.* Sterilized, freeze-dried amniotic membrane: a useful substrate for ocular surface reconstruction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45(1), 93-94 (2004).
40. Tanioka H, *et al.* Establishment of a cultivated human conjunctival epithelium as an alternative tissue source for autologous corneal epithelial transplantation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(9), 3820-3827 (2006).
41. Ang LP, *et al.* A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 143(1), 178-180 (2007).
42. Higa K, *et al.* Proliferation and differentiation of transplantable rabbit epithelial sheets engineered with or without an amniotic membrane carrier. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48(2), 597-615 (2007).
43. Shimazaki J, *et al.* Immunologic rejection of the central graft after limbal allograft transplantation combined with penetrating keratoplasty. *Cornea* 20(2), 149-152 (2001).
44. Kruse FE, *et al.* Conjunctival transdifferentiation is due to the incomplete removal of limbal basal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31(9), 1903-1913 (1990).
45. Chen JJY, *et al.* Abnormal corneal epithelial wound healing in partial-thickness removal of limbal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32(8), 2219-2233, (1991).
46. Huang AJ, *et al.* Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32(1), 96-105 (1991).
47. Jenkins C, *et al.* Limbal transplantation in the management of chronic contact-lens-associated epitheliopathy. *Eye* 7, 629-633 (1993).
48. Nguyen DQ, *et al.* Thimerosal-induced limbal stem cell failure: report of a case and review of the literature. *Eye Contact Lens* 33(4), 196-198 (2007).
49. Dua HS, *et al.* Autologous limbal transplantation in patients with unilateral corneal stem cell deficiency. *Br. J. Ophthalmol.* 84, 273-278 (2000).
50. Grueterich M, *et al.* Phenotypic study of a case with successful transplantation of *ex vivo* expanded human limbal epithelium for unilateral total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 109(8), 1547-1552 (2002).
51. Tsubota K, *et al.* Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 122(1), 38-52 (1996).
52. Tseng SC, *et al.* Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch. Ophthalmol.* 116, 431-441 (1998).

53. Shimazaki J, *et al.* Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br. J. Ophthalmol.* 82, 235-240 (1998).
54. Meller D, *et al.* *ex vivo* preservation and expansion of human limbal epithelial stem cells on amniotic membrane cultures. *Br. J. Ophthalmol.* 86(4), 463-471 (2002).
55. Shimazaki J, *et al.* Ocular surface reconstruction for thermal burns caused by fireworks. *Cornea* 25(2), 139-145 (2006).
56. Nubile M, *et al.* Amniotic membrane transplantation for the management of corneal epithelial defects: an *in vivo* confocal microscopic study. *Br. J. Ophthalmol.* 92(1), 54-60 (2008).
57. Resch MD, *et al.* Adhesion structures of amniotic membranes integrated into human corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(5), 1853-1861 (2006).
58. Bernauer W, *et al.* Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br. J. Ophthalmol.* 90(3), 285-288 (2006).
59. Kinoshita S, *et al.* Development of cultivated mucosal epithelial sheet transplantation for ocular surface reconstruction. *Artif. Organs.* 28(1), 22-27 (2004).
60. Gomes J, *et al.* Amniotic membrane use in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 16:233—240 (2006).
61. Lee S, *et al.* Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*; 123:303–12 (1997)
62. Espana E, *et al.* Amniotic membrane transplantation for bullous keratopathy in eyes with poor visual potential. *J Cataract Refract Surg* 29:279-284 (2003)
63. Gris O, *et al.* Amniotic Membrane Implantation as a Therapeutic Contact Lens for the Treatment of Epithelial Disorders. *Cornea*, 21(1):22-27, (2002)
64. Arora R, *et al.* Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye* 19: 273–278 (2005)