

January 2018

Implante de membrana amniótica na correção de úlceras corneais profundas de caninos e felinos

Luis Felipe Graciano Echeverry

Universidad de Antioquia, luis.graciano@udea.edu.co

Sandra Patricia Acevedo Toro

Universidad de Antioquia, luis.graciano@udea.edu.co

Jorge Luis Vanegas Giraldo

Universidad de Antioquia, luis.graciano@udea.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/mv>

Citación recomendada

Graciano Echeverry LF, Acevedo Toro SP y Vanegas Giraldo JL. Implante de membrana amniótica na correção de úlceras corneais profundas de caninos e felinos. *Rev Med Vet.* 2018;(36): 109-120. doi: <https://doi.org/10.19052/mv.5177>

This Artículo de Investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Revista de Medicina Veterinaria by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Implante de membrana amniótica en la corrección de úlceras corneales profundas de caninos y felinos

Luis Felipe Graciano Echeverry¹ / Sandra Patricia Acevedo Toro² / Jorge Luis Vanegas Giraldo³

Resumen

Antecedentes: gran parte de los defectos del epitelio corneal, como las queratitis ulcerativas, no responden al tratamiento convencional y progresan a ulceración estromal y perforación inminente. En busca de nuevas opciones terapéuticas para corregir dichos defectos corneales, se encuentran el uso de membrana amniótica y las plastias corneales, ambos tratamientos quirúrgicos buscan una reepitelización corneal y un adecuado proceso de cicatrización cuando el tratamiento médico no ha tenido éxito. **Objetivos:** por medio de este trabajo se busca analizar los estudios actualizados referentes a los implantes de membrana amniótica para la resolución de úlceras corneales profundas en caninos y felinos, para poder definir los principios terapéuticos de la membrana amniótica en patologías oculares, determinar un protocolo de preparación de injertos de membrana amniótica y servir de base para estudios prácticos acerca de implantes corneales en caninos y felinos en Colombia. **Conclusiones:** con base en los resultados obtenidos en el proceso de revisión documental y en la experiencia quirúrgica de los autores, puede concluirse que el uso de la membrana amniótica apoya el crecimiento del epitelio de la superficie ocular y facilita la migración de las células epiteliales, proporciona una barrera a la infección, promueve la revitalización y mejora el dolor. Gracias a sus características únicas ofrece una opción importante en el tratamiento de úlceras corneales. En los últimos años su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular, y es ampliamente utilizada en este tipo de patologías.

Palabras clave: implantes corneales, membrana amniótica, perros y gatos, úlceras corneales profundas.

- 1 Médico veterinario. Especialista en Clínica. Miembro del Grupo Centauro. Médico veterinario, Hospital Veterinario Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. ✉ luis.graciano@udea.edu.co
- 2 Médica veterinaria. Especialista en Clínica. MSc. Grupo Centauro, Coordinadora Unidad de oftalmología y anestesia, Facultad de Ciencias Agrarias Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- 3 Médico veterinario, Hospital veterinario Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Graciano Echeverry LF, Acevedo Toro SP, Vanegas Giraldo JL. Implante de membrana amniótica en la corrección de úlceras corneales profundas de caninos y felinos. Rev Med Vet. 2018;(36):109-120. doi: <http://dx.doi.org/10.19052/mv.5177>

Amniotic membrane implant in the correction of deep corneal ulcers in canines and felines

Abstract

Introduction: Most defects of the corneal epithelium, such as ulcerative keratitis, do not respond to conventional treatment and they progress to stromal ulceration and imminent perforation. Among new therapeutic options to correct these corneal defects, there is the use of amniotic membrane and corneal plasties; both surgical treatments seek a corneal reepithelialization and an adequate healing process when medical treatment has not been successful. **Objectives:** This work seeks to analyze updated studies concerning amniotic membrane implants for the solution of deep corneal ulcers in canines and felines, in order to define the therapeutic principles of amniotic membrane in ocular pathologies, determine a protocol for the preparation of amniotic membrane grafts, and serve as a basis for practical studies about corneal implants in canines and felines in Colombia. **Conclusions:** Based on the results obtained during the document review process and the surgical experience of the authors, it can be concluded that the use of amniotic

membrane supports the growth of the ocular surface epithelium and facilitates the migration of epithelial cells, provides a barrier to infection, promotes revitalization, and ameliorates pain. Thanks to its unique characteristics, it is an excellent option in the treatment of corneal ulcers. In recent years, its effectiveness has been demonstrated in the treatment of ocular surface diseases, and is widely used in this type of pathologies.

Keywords: corneal implants, amniotic membrane, dogs and cats, deep corneal ulcers.

Implante de membrana amniótica na correção de úlceras corneais profundas de caninos e felinos

Resumo

Antecedentes: grande parte dos defeitos do epitélio corneano, como as queratites ulcerativas, não respondem ao tratamento convencional e progridem a ulceração estroma e perfuração iminente. Na busca de novas opções terapêuticas para corrigir estes defeitos corneais, encontram-se o uso de membrana amniótica e as reparações corneais, ambos tratamentos cirúrgicos buscam uma reepitelização da córnea e um adequado processo de cicatrização quando o tratamento médico não foi bem sucedido. *Objetivos:* por meio deste trabalho se busca analisar os estudos atualizados referentes aos implantes de membrana amniótica para a resolução de úlceras corneais profundas em caninos e felinos, para poder definir os princípios terapêuticos da membrana amniótica em patologias oculares, determinar um protocolo de preparação de enxertos de membrana amniótica e servir de base para estudos práticos sobre os implantes corneais em caninos e felinos na Colômbia. *Conclusões:* com base nos resultados obtidos no processo de revisão documental e na experiência cirúrgica dos autores, pode concluir-se que o uso da membrana amniótica apoia o crescimento do epitélio da superfície ocular e facilita a migração das células epiteliais, proporciona uma barreira à infecção, promove a revitalização e melhora a dor. Graças a suas características únicas oferece uma opção importante no tratamento de úlceras corneais. Nos últimos anos a sua eficácia tem sido demonstrada no tratamento das doenças da superfície ocular, e é amplamente utilizada neste tipo de patologias.

Palavras chave: implantes corneais, membrana amniótica, cães e gatos, úlceras corneais profundas.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los defectos del epitelio corneal se curan sin complicaciones por medio de un proceso integrado de la cicatrización de heridas. Sin embargo, la curación de heridas epiteliales puede verse afectada por numerosos factores patológicos, lo cual tiene como consecuencia defectos epiteliales persistentes y degeneración estromal. El tratamiento convencional de este tipo de defectos es destinado a eliminar el mecanismo de la en-

fermedad subyacente, así como el control de la inflamación y la protección de la superficie. Una cantidad considerable de los defectos epiteliales no responden a tal tratamiento, entre ellos las úlceras profundas, que llevan a la ulceración estromal y a la perforación inminente, secundaria, que trae como consecuencia contaminación de seudomonas y traumatismo ocular.

Estos problemas llevan a buscar opciones quirúrgicas para poder corregir el defecto generado, como son las

plastias corneales y el uso de la membrana amniótica, la cual es la más interna de las tres capas que forman las membranas fetales. Es una membrana translúcida compuesta de células epiteliales, ubicadas en una membrana basal, que a su vez está conectada a una membrana de tejido conectivo filamentososa.

La membrana amniótica actúa como una membrana basal que apoya el crecimiento del epitelio de la superficie ocular y facilita la migración de las células epiteliales (1). La membrana basal de la membrana amniótica contiene colágeno tipo IV, laminina-1, laminina-5 y fibronectina, que desempeñan un papel importante en la córnea, ya que generan adhesión de las células epiteliales, promueven la diferenciación epitelial y ayudan a prevenir la apoptosis epitelial. El estroma de la membrana amniótica también contiene un número de factores de crecimiento, diversos antiangiogénicos, proteínas antiinflamatorias e inhibidores naturales a diversas proteasas. Esto proporciona un microambiente importante en la señalización en la vía de comunicación epitelio y estroma (2,3). En los últimos años, su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de las enfermedades de la superficie ocular (4-6). Esta es ampliamente utilizada en diversas enfermedades de la superficie ocular tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, como queratitis epitelial persistente y defectos neurotróficos, queratopatías, después de la extirpación de una masa conjuntival, pterigión, la reconstrucción de la superficie ocular en simbléfaron, lesiones químicas agudas y una deficiencia crónica del limbo, entre otras cosas (5,6).

Después de la resección de lesiones conjuntivales extensas es actualmente el tratamiento preferido cuando el tratamiento médico fracasa, debido a que proporcionan una barrera a la infección, promueven la revitalización y mejoran el dolor (2).

DESARROLLO DEL TEMA

La córnea es la estructura anatómica más anterior del globo ocular, con características especiales y diferenciales en relación con el resto de tejidos oculares; dos

de estas características consisten en ser transparente y avascular. Histológicamente, está compuesta por seis capas, que de afuera hacia adentro son: la película lagrimal, el epitelio, la lámina basal, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio (7).

En los perros y los gatos el epitelio es estratificado, no queratinizado; mide alrededor de 10 nm y está compuesto de cinco a siete capas celulares. La lámina basal mide entre 30 y 55 nm de espesor, y se encuentra unida al epitelio por medio de los hemidesmosomas, lo cual permite la unión de este al estroma (7). El estroma representa el 90% del espesor corneal, constituido por fibrocitos denominados queratocitos, que forman láminas superpuestas paralelas, para permitir la transparencia corneal. La membrana de Descemet está constituida por una delgada capa homogénea de células que actúan como membrana basal del endotelio; esta es la capa más interna en contacto con el humor acuoso (7). La transparencia de la córnea se mantiene por medio de mecanismos anatomofisiológicos, principalmente la disposición estructural de las fibras de colágeno, un estado de baja hidratación estromal y su nutrición a través de las lágrimas y el humor acuoso, debido a su componente avascular (7). Su regeneración se da con la ayuda de factores de crecimiento, proteínas de matriz extracelular e inhibidores de proteasas (8). Cualquier tipo de patología, lesión o secuela en la córnea afectará su funcionalidad o estructura, y puede llevar a una ruptura del globo ocular, al ser la primera barrera ocular, o a opacidades que afecten directamente la capacidad visual.

En la medicina de caninos y felinos, las lesiones corneales son bastante comunes. Por ello los implantes corneales se convierten en una herramienta útil en pro de la salud animal, gracias a sus magníficos resultados en periodos cortos de tiempo y a que disminuye el tejido cicatrizal. La mayoría de los defectos del epitelio corneal se curan sin complicaciones a causa de un proceso integrado de la cicatrización de heridas (9-11). Sin embargo, la curación de heridas epiteliales puede verse afectada por numerosos factores: mal funcionamiento de los párpados y de la película lagrimal o daño a los nervios, así como la inflamación o infección de la córnea; esto pue-

de dar lugar a defectos epiteliales persistentes, degeneración estromal y daños endoteliales.

El tratamiento convencional de tales defectos tiene por objeto eliminar el mecanismo subyacente de la enfermedad, así como controlar la inflamación y proteger la superficie. Sin embargo, un porcentaje de los defectos epiteliales no responden a dicho tratamiento, como es el caso de las úlceras profundas o descematoceles, en las cuales no queda estroma y el lecho de la úlcera no tiñe con fluoresceína, debido a las características hidrofóbicas de la membrana de Descemet (12). Estas se caracterizan por su evolución rápida y agresiva, gracias a la destrucción química del estroma, producida por la presencia de grandes cantidades de enzimas proteolíticas presentes normalmente en la lágrima. Estas enzimas —principalmente metaloproteinasas de matriz tipo 2 y 9—, son colagenasas que producen una profundización rápida de la úlcera, lo cual causa perforaciones en 24 o 48 horas. Como lo expone Fernández (13), la contaminación secundaria con *Pseudomonas aeruginosa* es la principal causa de complicación en las úlceras corneales, lo que genera daño estromal masivo (7,13). Con base en todo esto, las úlceras profundas son consideradas una urgencia, debido a la profundidad de la lesión, al riesgo de perforación, o por el estafiloma y la endoftalmítis.

Según Barrera (14), no siempre hay respuesta a la terapéutica inicial y a las úlceras que evolucionan en más de 21 días. Se presentan complicaciones como la hipertensión ocular, descematocele, lisis corneal y la perforación, que en casos muy severos puede afectar el nervio óptico y generar una meningitis que puede poner en riesgo la vida del paciente (14), lo cual lleva a buscar opciones terapéuticas más avanzadas (12). Con la ulceración progresiva y la perforación inminente, la intervención quirúrgica se convierte en una necesidad (11,14-18).

La membrana amniótica se ha utilizado durante más de 90 años para las lesiones cutáneas y mucosas, lo que ayuda a la regeneración de los tejidos. En los últimos años, su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular (1). La estructura histológica del amnión varía desde la concepción

hasta el momento del parto. La membrana amniótica es una membrana resistente, transparente, delgada y rica en colágeno, que reviste la lámina coriónica y la placenta en el período del desarrollo fetal, muy similar a la piel. Para su uso, el amnios se separa de la lámina coriónica y de la placenta lo más pronto posible después del alumbramiento. La membrana amniótica no tiene conductos sanguíneos, conexiones nerviosas ni canales linfáticos. Consta de cinco capas: epitelio, membrana basal, capa compacta, capa fibroblástica y capa esponjosa (1).

Al revisar la los estudio médicos encontramos que los primeros trabajos en los que se utilizaron membranas fetales se realizaron hace ya casi 100 años. Davis, en 1910, fue el primero en utilizar membranas fetales en el trasplante de piel. Posteriormente, Stern y Sabella, en 1913, emplearon membrana amniótica en el tratamiento de ulceraciones y quemaduras de la superficie cutánea. En oftalmología, los primeros en utilizar membranas fetales fueron De Rotth, en 1940, y Sorsby, en 1947, para la reconstrucción de la superficie conjuntival (1). Para reconstrucción corneal, la membrana amniótica se usó primero experimentalmente, después experimental y terapéuticamente en quemaduras, úlceras, perforaciones, queratomalacia, queratocono, etc.

En la actualidad es bastante utilizada en diversas enfermedades de la superficie ocular, como la queratitis neurotrófica y los defectos epiteliales persistentes (19,20); la queratopatía en banda (21); la queratopatía bullosa (22-24); las queratoplastias para cubrir la córnea y la conjuntiva bulbar. Se usa también después de la queratectomía foto-refractiva con láser excimer (15,25), de la extirpación de una masa conjuntival (26,27), de la reconstrucción de la superficie ocular en simbléfaron (28); de una lesión química aguda (29,30); de una deficiencia crónica del limbo, o para preparar la superficie para un futuro trasplante de córnea (31). Es una alternativa terapéutica adicional cuando el tratamiento médico fracasa en lesiones corneales (2,32-34).

La membrana amniótica es la capa más interna de la placenta. Es una membrana translúcida compuesta de una capa interior de células epiteliales, una matriz de estro-

ma avascular, la cual se cree que inhibe la invasión de nuevos vasos, y una membrana basal gruesa, que a su vez está conectada a una membrana delgada de tejido conectivo por hebras filamentosas (32). Histológicamente, la membrana basal posee subcadenas de colágeno (tipos IV, V y VII), laminina-1, laminina-5 y fibronectina, que desempeñan un papel importante en la adhesión de células epiteliales a la córnea, lo que facilita la migración de células epiteliales, promueve su diferenciación y previene la apoptosis epitelial por medio de una capa única de células epiteliales, rica en factores de crecimiento (1-6).

Esta estructura, y la naturaleza de factores de crecimiento como el de crecimiento básico de fibroblastos, el de hepatocitos, y el transformante- β 17, sumada a diversas proteínas antiangiogénicas y antiinflamatorias y a los inhibidores naturales a diversas proteasas dan a la membrana amniótica sus propiedades únicas. Entre estas últimas se encuentran su baja inmunogenicidad y su considerable capacidad para favorecer como sustrato adecuado a la epitelización de los tejidos, la reducción de la inflamación y el dolor y la cicatrización. El efecto anticicatrizal de la membrana amniótica probablemente se da debido a que induce la supresión del factor de crecimiento transformante- β , la síntesis de ADN y la posterior diferenciación de miofibroblastos. Por estas razones, el trasplante de membrana amniótica se ha utilizado en diferentes especialidades médicas desde hace casi un siglo (12,26,35,36).

Se han propuesto varios mecanismos para explicar los efectos beneficiosos de los trasplantes de membrana amniótica en la cirugía ocular, principalmente en la reconstrucción de la superficie ocular. Algunos de los mecanismos de acción de la membrana se infieren a partir de su composición (35). Las principales características de esta son su baja antigenicidad, el potencial antimicrobiano, la capacidad de favorecer la epitelización, la regulación del transporte electrolítico (36), la fácil accesibilidad y la conservación, además de su bajo costo (37).

La membrana basal de la membrana amniótica promueve el crecimiento y la diferenciación epitelial, refuerza

la adhesión de las células epiteliales basales y previene la apoptosis epitelial, lo cual rescata las células para un nuevo ciclo celular (37). La matriz de estroma suprime la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la proliferación y la diferenciación miofibroblástica de fibroblastos corneales y limbares, para inhibir de este modo la producción no deseada de la matriz extracelular y la cicatrización (16,27). De igual manera, puede regular una baja síntesis de quimiocinas y así reducir la inflamación de la córnea (8). Estos hallazgos pueden explicarse por otros estudios que muestran que la membrana amniótica atrae y atrapa las células inflamatorias que infiltran la superficie ocular (38,39), y que también contiene diversas formas de inhibidores de la proteasa (12,40). Varios estudios han demostrado que la membrana amniótica tiene propiedades antimicrobianas en la cicatrización de heridas (34). Al tiempo que evita la vascularización de la superficie corneal, la propia avascularidad de la membrana amniótica podría ser determinante, dado que podría reducir los tejidos de granulación vascularizados y las cicatrices en el posoperatorio (37,41,42).

Estas propiedades han hecho que la membrana amniótica sea un sustrato ideal para la reparación de los defectos epiteliales persistentes y úlceras corneales (14,43). Se ha demostrado que la membrana amniótica incluye proteínas de la matriz que causan la adhesión, diferenciación, migración de las células epiteliales y la prevención de la apoptosis del epitelio. Esto permite que tanto las células epiteliales de la córnea y las amnióticas muestren polarización y adhesión firmemente al estroma de la córnea en 24 horas, con la formación de hemidesmosoma (27,34).

Existen diferentes métodos de conservación de la membrana. Los métodos más comunes implican la criopreservación y la liofilización. Hay bastantes estudios respecto a la criopreservación, pero muy pocos sobre la liofilización. La criopreservación no garantiza que la membrana amniótica esté completamente estéril, debido a su origen biológico y requiere costosos equipos para mantenerla a -80°C (27). En la actualidad existen bancos de placenta humana que permiten tener dispo-

nibilidad para pacientes oftalmológicos con lesiones graves, obtenidos de mujeres donantes que se realizaron cesárea electiva, negativas a diferentes serologías, con lo cual se obtienen hasta 20 parches por donante.

La membrana amniótica puede ser implantada como un injerto o como un parche. Cuando se utiliza como injerto para cubrir defectos conjuntivales o úlceras corneales, actúa como una membrana basal, debido a su estructura y la presencia de factores de crecimiento que favorecen el crecimiento de tejido epitelial sobre ella (44), restaurando así la superficie ocular. Sin embargo, cuando se implanta de esta manera, el epitelio crece sobre la membrana amniótica, que permanece atrapada dentro del estroma durante meses, para ser reabsorbida y sustituida por tejido estromal progresivamente, lo que afecta la transparencia de la córnea en el proceso (12). Alternativamente, la membrana amniótica también se puede utilizar como un “parche”, cubriendo el defecto epitelial y extendiéndose más allá de sus límites o cubriendo completamente la superficie ocular afectada.

Así, la membrana amniótica actúa mediante la protección de la lesión desde el trauma mecánico de parpadeo (como una lente de contacto terapéutica) y, por otra parte, proporciona las propiedades biológicas descritas anteriormente para favorecer la epitelización (12). En estos casos se pretende conseguir una reducción en la inflamación y un aumento en la epitelización debajo de la membrana (29). Brevemente, restos necróticos de la base y la pared de las úlceras se eliminan con un hisopo estéril. Alrededor de la úlcera también fue despojada de 1-2 mm epitelio para exponer la membrana de Bowman, que proporciona una base firme para la fijación de la membrana amniótica (45). Por lo tanto, cuando quitamos las suturas de fijación, la membrana se separa por completo sin ningún tipo de restos de implante que permanece en la superficie ocular (29,46).

La integración de la membrana amniótica al estroma se da en diferentes grados de profundidad: intraepitelial, subepitelial, intraestromal y superficial. Algunos autores postulan que el tipo de integración depende de la patología de base y de la decisión de colocar la membra-

na con la cara epitelial o estromal hacia arriba (12,47). De igual manera, estudios histológicos mostraron que injertos en una córnea sin neovascularización presentan levemente reabsorbida la membrana amniótica sin signos de inflamación, mientras que en una córnea con neovascularización la membrana amniótica se disuelve y es reemplazada por estroma fibrótico con presencia de abundantes células inflamatorias. Esta observación permitiría inferir que el uso temprano, antes de la aparición de neovasos, sería imprescindible para aumentar la tasa de éxito del tratamiento (12,26).

Una vez obtenida la membrana, los coágulos de sangre de la placenta se lavan con solución salina estéril equilibrada que contenga 8 g/mL de gentamicina, y 4 mg/ml cefazolina (27). La membrana amniótica es separada del corion por disección roma, y se deben tomar muestras para microbiología y evaluar su esterilidad, para finalmente cortarla en trozos de 10 × 10 cm (34,45).

Se conserva en solución de glicerol al 85 % a 4 °C. Varios estudios demuestran que después de más de un año su rendimiento era tan bueno como membranas en fresco en el tratamiento de quemaduras de piel de espesor parcial y en la reducción de bacterias en las heridas de quemaduras infectadas. El glicerol tiene propiedades antivirales y antibacterianas que son dependientes de concentración, tiempo y temperatura (33,44,48-50).

En humanos está indicado el uso de dexametasona tópica al 0,15 % y ofloxacina al 0,3 % posquirúrgica, cada 6 h hasta que se observe epitelización completa. Después de la curación y el retiro de la sutura, los antibióticos tópicos se interrumpieron y el esteroide tópico se disminuyó en un período de cuatro semanas (45).

En la gran mayoría de los casos, la membrana amniótica se utiliza para proporcionar un sustrato adecuado o membrana basal a las células epiteliales de la córnea o la conjuntiva. En tales situaciones, se asegura que el epitelio (membrana basal) quede hacia arriba y el lado de la matriz en estrecha aposición al estroma corneal o escleral. En otros casos, particularmente en la presencia de inflamación aguda, la membrana puede ser utilizada

principalmente para proteger contra los efectos perjudiciales de la inflamación. Se fija entonces en su lugar con el lado epitelial hacia abajo y el lado de la matriz hacia la abertura palpebral (51). Se cree que la matriz atrapa células inflamatorias e induce la apoptosis y regula la respuesta inflamatoria. Dos membranas, una con epitelio hacia arriba y la otra superpuesta sobre esta con el lado epitelial hacia abajo, se pueden usar juntas. El material de sutura utilizado en conjunción con la membrana amniótica es por lo general Vicryl 8-0 o 10-0, con un patrón de sutura continuo o puntos simples (9,34).

En los últimos años, el trasplante de membrana amniótica se ha convertido en el tratamiento de elección para algunas patologías de la superficie ocular. Representa una alternativa terapéutica cuando el tratamiento médico fracasa. En cualquier caso, el trasplante de membrana amniótica es actualmente una técnica quirúrgica en expansión en oftalmología (12,28).

Los principales objetivos del trasplante de la membrana amniótica en úlceras corneales son de reepitelización del defecto y la estabilización del espesor del estroma. Estudios determinan una tasa general de éxito del trasplante de membrana amniótica del 90,9%. Algunos reportes en investigaciones clínicas previas utilizando múltiples capas trasplante de membrana amniótica para el tratamiento de úlceras corneales profundas determinaron tasas entre 72,7 y 90,9% (45,52).

Recientemente se han descritos hallazgos histológicos después de injerto de membrana amniótica en la córnea humana (29). En estos se observa que el fragmento de membrana amniótica intraestromal no causa una reacción inflamatoria o rechazo en córneas avasculares y que la reabsorción de estos pacientes es lenta. Sin embargo, en las córneas con una considerable neovascularización, la reabsorción se produce más rápido, debido a que los linfocitos e histiocitos llegan fácilmente a partir de los vasos sanguíneos (53). Uno de los hallazgos más interesantes fue que el espesor del estroma se mantuvo incluso cuando se habían disuelto gradualmente las capas trasplantadas de membrana amniótica. La membrana fue en algunos casos sustituida por un relativamente

claro estroma corneal (8). Con esto se demuestra que es altamente adecuada para la reconstrucción quirúrgica del estroma corneal (54).

En medicina veterinaria existen estudios en los que se muestra la efectividad de los implantes de membrana amniótica en la restauración de lesiones corneales en caninos, felinos, ratas, caballos y conejos. Aun utilizando membranas de otras especies, se evidencia su baja reacción inmunológica. Es una alternativa a las queratoplastias, las cuales se asocian generalmente con rechazo del tejido, reacción inflamatoria y dificultad de obtención de las córneas (55,56). Los estudios muestran hallazgos histológicos en los cuales se da la integración casi perfecta de la membrana amniótica con el tejido corneal. El epitelio, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio se restablecen completamente en casos de perforaciones, con condiciones fisiológicas semejantes a las de corneas normales (57,58). Así mismo, el resultado estético y visual es mucho mejor. Evaluaciones a largo plazo muestran mucho menos tejido cicatrizal y un eje visual más claro en relación con los casos en los que se utiliza la conjuntiva bulbar (59). Muchos implantes de membrana amniótica se han reportado con éxito en el tratamiento de diversas complicaciones oculares para medicina veterinaria, por medio de técnicas quirúrgicas, como injerto, parches y reemplazo total. En combinación de estas técnicas, múltiples capas se han utilizado con éxito en el tratamiento de las úlceras corneales graves y perforaciones (55).

En casos de secuestro corneal, cuando se compara su uso con otras técnicas quirúrgicas descritas en los estudios, se determinan resultados óptimos. Al realizar queratectomía lamelar con la colocación de un injerto conjuntival, se puede favorecer la curación, ya que proporciona un suministro directo de sangre a la lesión y apoyo tectónico. También parece reducir la tasa de recurrencia del secuestro; sin embargo, se ha asociado con una cicatrización densa de la córnea. Por el contrario, cuando el injerto se realiza con membrana amniótica se obtiene un resultado estético óptimo y sin evidencia de recurrencia del secuestro durante 4 a 30 meses de periodos de seguimiento (60). Estudios en ratas con

membrana amniótica humana resaltan la baja reacción inmunológica de esta, dado que no hay vasos sanguíneos o linfáticos en la córnea. El área intracorneal ha sido considerada como un sitio inmunoprivilegiado. Sin embargo, se rechazaron tejidos como piel criopreservada, incluso cuando se trasplanta en espacios intracorneales. Por lo tanto, la diferencia en la inmunogenicidad entre la membrana amniótica y otros tejidos es de interés. Estos estudios muestran que la membrana amniótica puede ser tejido inmune-privilegiado (61).

Investigaciones tanto en gatos como en perros para la corrección de simbléfaros, quistes dermoides y neoplasias corneales, muestran disminución del dolor ocular, probablemente por la rápida restauración del epitelio corneal. Según estos estudios, la membrana amniótica provoca una rápida cicatrización del epitelio y la disminución de la estimulación nerviosa sensitiva, de forma como se evidencian en medicina humana (12,27,62,63). Una rápida epitelización se produce debido a que la membrana basal y la matriz estromal avascular actúan como el nuevo sustrato, lo que permite la reparación de queratomalacias graves en perros (62). Estos estudios muestran que la membrana amniótica tiene componentes en su matriz estromal que suprimen la transformación del factor de crecimiento de señalización beta, y estimulan la proliferación y diferenciación de fibroblastos tanto corneales como limbares normales, controlando la inflamación y reduciendo el tejido cicatrizal en la córnea, tanto en perros como en gatos en diferentes patologías. La matriz tiene inhibidores de la proteasa 33 que son muy importantes en la resolución de la condición de fusión de la córnea del perro con queratitis ampollosa; promueven una curación epitelial eficiente y reducen la inflamación estromal (58,64).

Con todo esto, es fácil ver que la membrana amniótica parece proporcionar un importante recurso a los cirujanos oftálmicos en pacientes con enfermedad de la superficie ocular graves o que no han respondido el tratamiento médico y quirúrgico convencional (32,65).

CONCLUSIONES

La medicina veterinaria cada día evoluciona y se actualiza más en cada una de sus especialidades. En oftalmología, los diagnósticos oportunos deben ir de la mano de tratamientos que no solo resuelvan el problema de manera rápida y eficiente, sino que además dejen las menores secuelas y artefactos, lo cual convierte a la membrana amniótica en una herramienta que se debe tener en cuenta en la cirugía oftalmológica.

Sus características la convierten en un sustrato ideal para la regeneración no solo de úlceras corneales, sino también de otro tipo de lesiones, lo que permite la regeneración epitelial, disminuye el dolor y deja un tejido cicatrizal mínimo.

Esta es una herramienta para los cirujanos, la cual en medicina veterinaria puede ser de fácil adquisición, teniendo en cuenta que las cesáreas son relativamente comunes. A esto se suma el hecho de que su preparación y almacenamiento no necesitan insumos costosos o de difícil adquisición, y se puede conservar por un tiempo prolongado.

Como podemos ver, existen ya en medicina veterinaria estudios que resaltan sus beneficios en varias especies y en relación con otros tipos de procedimientos. Aun así, es importante realizar estudios en los que se enfrenten diferentes tipos de implantes de membrana amniótica o frente a plastias conjuntivales para determinar la técnica con mejores resultados respecto al tiempo de cicatrización, a la disminución de signos de dolor y al tejido cicatrizal, todo esto en las diferentes patologías oculares.

La membrana amniótica puede convertirse en una herramienta de bastante utilidad para la cirugía ocular de las pequeñas especies. Esto les permite a este tipo de investigaciones la puerta de entrada a una serie de posibilidades tanto clínicas como quirúrgicas o de investigación.

REFERENCIAS

1. Gris O, Wolley-Dod C, Güell J, Tresserra F, Lerma E, Corcostegui B, Adán A. Histologic findings after amniotic membrane graft in the human cornea. *Ophthalmology*. 2002;109(3):508-512. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)00969-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00969-1)
2. Jung HP, Jin WJ, Won R, Jin HL, Mee KK, Jae L. Clinical efficacy of amniotic membrane transplantation in the treatment of various ocular surface diseases. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008;31(2):73-80.
3. Charles B, Thomas J. Amniotic membrane transplantation in the management of severe ocular surface disease: indications and outcomes. *Ocul Surf*. 2004;2(3):201-11. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70062-9](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70062-9)
4. E Chul, D Jee, J Kim, M Soo. Regeneration of cornea after amniotic membrane grafting to treat corneal perforation. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(6):e9-10. <https://doi.org/10.3129/i10-075>
5. Fontenla JR, Vázquez X, Díaz P, Gatell J, Pita D. Membrana amniótica. Características, efectos y aplicaciones en oftalmología. *Ciencia, Tecnología y Medicina*. 2003;64:587-601.
6. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea*. 2001;20(4):408-413. <https://doi.org/10.1097/00003226-200105000-00015>
7. Herrera D. Enfermedades de la córnea. En: *Oftalmología clínica en animales*. Buenos Aires: Inter-Médica; 2007. p. 113-44.
8. Gris Castellón O. Trasplante de membrana amniótica en patología de la superficie ocular [tesis de doctorado]. Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina; 2004.
9. Kim JC, Lee D, Shyn KH. Clinical uses of human amniotic membrane for ocular surface disease. En: Lass JH, editor. *Advances in corneal research*. Nueva York: Plenum Press; 1997. p. 117-34. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5389-2_12
10. Lee S-H, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(3):303-12. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)70125-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70125-4)
11. Tseng SCG, Pradhasawat P, Lee S-H. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):765-74. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)71693-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)71693-9)
12. Hartley C. Treatment of corneal ulcers: when is surgery indicated? *J Feline Med Surg*. 2010;12(5):398-405. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.03.013>
13. Fernández, de Dios JA, Peña L, García S, León M. Causas más frecuentes de consulta oftalmológica. *MEDISAN* [internet]. 2009 [citado 2016 feb 15];13(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_3_09/san10309.htm
14. Barrera B, Torres A, Somosa J, Marrero E, Sánchez O. Algunas consideraciones actuales sobre las úlceras corneales. *Medisan*. 2012;16(11):1773.
15. Peña MT, Leiva M. Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. 2012;32:15-26.
16. Kruse F, Rohrschneider K, Völcker H. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1504-11. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90444-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90444-X)
17. Gelatt K, Brooks D. Surgery of the cornea and sclera. En: Gelatt K, editor. *Veterinary ophthalmic surgery*. Gainesville, FL: Elsevier; 2011. p. 191-236.
18. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82(3):235-40. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.3.235>
19. Choi YS, Kim JY, Wee WR, Lee JH. Effect of application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea*. 1998;17(4):389-95. <https://doi.org/10.1097/00003226-199807000-00009>
20. Shin KS, Chung IY, Seo SW. The effect of amniotic membrane transplantation for corneal ulcer and ocular surface diseases. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2003;44(6):1305-10.

21. Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(12):1455-63. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.12.1455>
22. Anderson DF, Prabhasawat P, Alfonso E, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after the primary surgical management of band keratopathy. *Cornea.* 2001;20(4):354-61. <https://doi.org/10.1097/00003226-200105000-00004>
23. Espana EM, Crueterich M, Sandoval H, Solomon A, Alfonso E, Karp CL, et al. Amniotic membrane transplantation for bullous keratopathy in eyes with poor visual potential. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(2):279-84. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(02\)01525-0](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(02)01525-0)
24. Tang GG, Ahn HB, Park WC. The clinical effects of dye-amniotic membrane transplantation on bullous keratopathy. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2003;44(8):1741-7.
25. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 2003;110(1):119-24. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01453-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01453-7)
26. Woo HM, Kim HS, Kweon OK, Kim DY, Nam DC, Kim JH. Effects of amniotic membrane on epithelial wound healing and stromal remodeling after excimer laser keratectomy in rabbit cornea. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(3):345-9. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.3.345>
27. Paridaens D, Beekhuis H, van Den Bosch W, Remever L, Melles G. Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(6):658-61. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.6.658>
28. Espana EM, Prabhasawat P, Grueterich M, Solomon A, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(6):640-5. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.6.640>
29. Jain S, Rastogi A. Evaluation of the outcome of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in symblepharon. *Eye (Lond).* 2004;18(12):1251-7. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701379>
30. Tamhane A, Vajpayee RB, Biswas NR, Pandey RM, Sharma N, Titiyal JS, Tandon R. Evaluation of amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy as compared with medical therapy alone in acute ocular burns. *Ophthalmology.* 2005;112(11):1963-9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.05.022>
31. Gomes JA, dos Santos MS, Cunha MC, Mascaro VL, Barros Lde N, de Sousa LB. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology.* 2003;110(3):466-73. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01888-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01888-2)
32. Chiaradía P, Tytiun A, Botta M, Albornoz S, Huarte L, Abuin L. Uso de membrana amniótica en reconstrucción de superficie ocular: resultados preliminares. *Oftalmol Clin Exp.* 2010;4(2):64-8.
33. Gelatt K, Brooks D. Surgical procedures for the conjunctiva and the nictitating membrane. En: Gelatt K, editor. *Veterinary ophthalmic surgery.* Gainesville, FL: Elsevier; 2011. p. 157-190.
34. Gris O, del Campo Z, Wolley-Dod C, Güell JL, Bruix A, Calatayud M, Adán A. Amniotic membrane implantation as a therapeutic contact lens for the treatment of epithelial disorders. *Cornea.* 2002;21(1):22-7. <https://doi.org/10.1097/00003226-200201000-00006>
35. Ucakhan OO, Koklu G, Firat E. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation in acute and chronic chemical eye injuries. *Cornea.* 2002;21(2):169-72. <https://doi.org/10.1097/00003226-200203000-00008>
36. Crescimanno C, Muhlhauser J, Castellucci M, Rajaniemi H, Parkkila S, Kaufmann P. Immunocytochemical patterns of carbonic anhydrase isoenzymes in human placenta, cord and membranes. *Placenta.* 1994;14(4):11. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(05\)80488-6](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(05)80488-6)
37. Cremonesi F, Corradetti B, Lange Consiglio A. Fetal adnexa derived stem cells from domestic animal: progress and perspectives. *Theriogenology.*

- 2011;75(8):1400-15. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.12.032>
38. Dua H, Gomes J, King A, Maharajan V. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(1):51-77. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.10.004>
 39. Sridhar MS, Sangwan VS, Bansal AK, Rao GN. Amniotic membrane transplantation in the management of shield ulcers of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* 2001;108(7):1218-22. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)00622-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00622-4)
 40. Ti SE, Tseng SC. Management of primary and recurrent pterygium using amniotic membrane transplantation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13(4):204-12. <https://doi.org/10.1097/00055735-200208000-00003>
 41. Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY. Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res.* 2000;70(3):329-37.
 42. McCabe KL, Lanza R. Corneal replacement tissue. En: Lanza R, Langer R, Vacanti J, editores. *Principles of tissue engineering.* 4a. ed. Londres: Elsevier; 2014. p. 147-160.
 43. Resch M, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse F, Beckmann M, Seitz B. Integration patterns of cryopreserved amniotic membranes into the human cornea. *Ophthalmology.* 2006;113(11):1927-35. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.03.065>
 44. Hick S, Demers PE, Brunette I, La C, Mabon M, Duchesne B. Amniotic membrane transplantation and fibrin glue in the management of corneal ulcers and perforations: a review of 33 cases. *Cornea.* 2005;24(4):369-77. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000151547.08113.d1>
 45. Koizumi N, Kinoshita S. The surgical treatment for corneal epithelial stem cell Deficiency, corneal epithelial defect, and peripheral corneal ulcer. *Encyclopedia of the Eye.* 2010:239-46. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374203-2.00063-4>
 46. Nubile M, Dua HS, Lanzini M, Ciancaglini M, Calienno R, Said DG, et al. In vivo analysis of stromal integration of multilayer amniotic membrane transplantation in corneal ulcers. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):809-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.11.002>
 47. Stocum D. Regenerative medicine of skin, hair, dental tissues, and cornea. En: Stocum D. *Regenerative biology and medicine.* Indianapolis: Academic Press; 2006. p. 33-88.
 48. Van Baare J, Ligtvoet EE, Middelkoop E. Microbiological evaluation of glycerolized cadaveric donor skin. *Transplantation.* 1998;65(7):966-70. <https://doi.org/10.1097/00007890-199804150-00017>
 49. Van Baare J, Buitenwerf J, Hoekstra MJ, du Pont JS. Virucidal effect of glycerol as used in donor skin preservation. *Burns.* 1994;20(supl. 1):77-80. [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0305-4179(94)90096-5)
 50. Marshall L, Ghosh MM, Boyce SG, MacNeil S, Freedlander E, Kudesia G. Effect of glycerol on intracellular virus survival: implications for the clinical use of glycerol-preserved cadaver skin. *Burns.* 1995;21(5):356-61. [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(95\)00006-2](https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)00006-2)
 51. Maral T, Borman H, Arslan H, Demirhan B, Akinbingol G, Haberal M. Effectiveness of human amnion preserved long-term in glycerol as a temporary biological dressing. *Burns.* 1999;25(7):625-35. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(99\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(99)00072-8)
 52. Gregory D. Amniotic membrane transplantation: indications and techniques. En: Holland E, Mannis M, Lee B, editores. *Ocular surface disease: cornea, conjunctiva and tear film.* Atlanta: Elsevier; 2013. p. 309-314.
 53. Khokhar S1, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB. Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea.* 2005;24(6):654-60. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000153102.19776.80>
 54. Gris O, López A, Caballero F, del Campo Z, Adán A. Amniotic membrane transplantation for ocular surface pathology: long-term results. *Transplant Proc.* 2003;35(3):2031-5. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00699-7](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00699-7)
 55. Connon Ch, Nakamura T, Quatoock A, Kinoshita S. The persistence of transplanted amniotic membrane in corneal stroma. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(1):190-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.027>
 56. Tsuzuki K, Yamashita K, Izumisawa Y, Kotani T. Microstructure and glycosaminoglycan ratio of canine cornea after reconstructive transplantation with glycerin-preserved porcine amniotic membra-

- nes. *Vet Ophthalmol.* 2008;11(4):222-7. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2008.00629.x>
57. Kim JC, Tseng SC. The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. *Korean J Ophthalmol.* 1995;9(1):32-46. <https://doi.org/10.3341/kjo.1995.9.1.32>
 58. Barros PS, Garcia JA, Laus JL, Ferreira AL, Salles Gomes TL. The use of xenologous amniotic membrane to repair canine corneal perforation created by penetrating keratectomy. *Vet Ophthalmol.* 1998;1(2-3):119-23. <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.1998.00026.x>
 59. Lassaline ME, Brooks DE, Ollivier FJ, Komaromy AM, Kallberg ME, Gelatt KN. Equine amniotic membrane transplantation for corneal ulceration and keratomalacia in three horses. *Vet Ophthalmol.* 2005;8(5):311-7. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00405.x>
 60. Ollivier FJ, Kallberg ME, Plummer CE, Barrie KP, O'Reilly S, Taylor DP, et al. Amniotic membrane transplantation for corneal surface reconstruction after excision of corneolimbic squamous cell carcinomas in nine horses. *Vet Ophthalmol.* 2006;9(6): 404-13. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2006.00480.x>
 61. Barachetti L, Giudice C, Mortellaro CM. Amniotic membrane transplantation for the treatment of feline corneal sequestrum: pilot study. *Vet Ophthalmol.* 2010;13(5):326-30. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2010.00821.x>
 62. Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1539-46.
 63. Barros PS, Safatle AM, Godoy CA, Souza MS, Barros LF, Brooks DE. Amniotic membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. *Vet Ophthalmol.* 2005;8(3):189-92. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00391.x>
 64. Kalpravidh M, Tuntivanich P, Vongsakul S, Sirivaidyapong S. Canine amniotic membrane transplantation for corneal reconstruction after the excision of dermoids in dogs. *Vet Res Commun.* 2009;33(8):1003-12. <https://doi.org/10.1007/s11259-009-9319-z>
 65. Jhanji VI, Young AL, Mehta JS, Sharma N, Agarwal T, Vajpayee RB. Management of corneal perforation. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(6):522-38. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.06.003>