

Aplicación de la membrana amniótica en el manejo de las úlceras corneales asociadas a queratitis por *Acanthamoeba*

*Application of the amniotic membrane in the management of corneal ulcers associated with *Acanthamoeba keratitis**

DURÁN CARRASCO O¹, FERNÁNDEZ NÚÑEZ C¹, LACORZANA J¹, BAHAYA ÁLVAREZ Y¹, CAPOTE YÁNES E¹, MARTÍN ENGUIX D¹, CERRO LÓPEZ P², ÁLVAREZ MARÍN J³

RESUMEN

Objetivo: La membrana amniótica (MA) se ha utilizado a nivel oftalmológico desde 1940. Esta fina membrana, procedente de la placenta, ha demostrado propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, inmunológicas, angiogénicas y proapoptóticas. La queratitis por *Acanthamoeba* es una patología agresiva y de difícil tratamiento que habitualmente afecta a pacientes jóvenes usuarios de lentes de contacto. El objetivo principal de nuestro trabajo es describir los resultados obtenidos en el manejo de las úlceras corneales asociadas a queratitis por *Acanthamoeba* mediante el trasplante de MA.

Métodos: Realizamos un estudio multicéntrico, descriptivo y retrospectivo con 15 pacientes procedentes de 4 centros hospitalarios españoles, diagnosticados de queratitis ulcerativa por *Acanthamoeba* y tratados mediante trasplante de MA, en los últimos 5 años.

Resultados: La agudeza visual (AV) media previa al trasplante de MA fue 2,01 ($\pm 0,65$) en escala Log Mar y la AV media posterior al mismo fue 2,02 ($\pm 0,77$) en la misma escala, sin encontrar mejoría estadísticamente significativa ($p = 0,412$) tras el uso de la MA. La re-epitelización se consiguió únicamente en dos casos (13,3%), siendo necesaria la reintervención mediante otras técnicas quirúrgicas en 9 pacientes (60%). Ninguno de los pacientes presentó perforación ocular espontánea, endoftalmitis y/o necesidad de evisceración tras el trasplante de MA.

Conclusión: La aplicación de la membrana amniótica en el manejo de las úlceras corneales asociadas a queratitis por *Acanthamoeba*, podría ser útil para preservar el globo ocular, permitiendo la realización de una queratoplastia a posteriori, sin embargo, no ha sido de utilidad en cuanto a la ganancia de AV.

Palabras Claves: Membrana amniótica, úlcera corneal, *acanthamoeba*, queratitis.

¹ Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

² Diplomada en Enfermería. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

³ Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

Correspondencia:

Durán Carrasco Oswaldo

Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria. Carretera Del Rosario, 145.

38009-Santa Cruz De Tenerife, España.

oswaldurancarrasco@gmail.com

SUMMARY

Objective: The amniotic membrane (AM) has been used in the ophthalmology field since 1940. This thin membrane, derived from the placenta, has demonstrated anti-inflammatory, anti-bacterial, antiviral, immunological, angiogenic and pro-apoptotic properties. Acanthamoeba keratitis is an aggressive infectious pathology that usually affects young patients who wear contact lenses. The main objective of our work is to describe the results obtained in the management of corneal ulcers associated with Acanthamoeba keratitis through AM transplantation.

Methods: We carried out a multicenter, descriptive and retrospective study with 15 patients from 4 Spanish hospitals, diagnosed with Acanthamoeba ulcerative keratitis and treated by AM transplantation, in the last 5 years.

Results: The mean visual acuity (VA) prior to AM transplantation was 2.01 (± 0.65) on the Log Mar scale and the following mean VA was 2.02 (± 0.77) on the same scale. No statistically significant differences were found between them ($p = 0.412$). The epithelialization was only achieved in two cases (13.3%), re-intervention being required by other surgical techniques in 9 patients (60%). None of the patients presented spontaneous ocular perforation, endophthalmitis or need for evisceration after AM transplantation.

Conclusion: The application of the amniotic membrane in the management of corneal ulcers associated with keratitis Acanthamoeba could be useful for preserving the eyeball, allowing for the performance of a keratoplasty on a later stage. However, it has not been useful in terms of VA gain.

Key words: Amniotic membrane, corneal ulcer, Acanthamoeba, keratitis.

INTRODUCCIÓN

La membrana amniótica (MA) ha sido utilizada en los últimos años con el objetivo de favorecer la regeneración tisular, en varios ámbitos de la medicina (1). A nivel oftalmológico, el uso de la MA se inició en 1940 en el contexto de la reconstrucción conjuntival en casos de simbléfaron asociado a quemaduras químicas o causticaciones (2). Más de 50 años después, gracias al progreso en el conocimiento de la biología celular *Lee y Col* (3), propusieron utilizar el trasplante de MA en pacientes afectados de úlceras y defectos epiteliales corneales persistentes. Esta fina membrana, procedente del lado interno de la placenta, ha demostrado propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, inmunológicas, angiogénicas y pro-apoptóticas. Dichas facultades, le confieren la capacidad de regenerar epitelios de manera efectiva (4). Concretamente, a nivel corneal, se ha visto que la MA genera un contacto fuerte con el estroma receptor regulando su regeneración, favoreciendo la migración de células epiteliales desde el limbo, y reduciendo la respuesta fibrovascular involucrada en la formación del

pannus corneal, sin asociar un rechazo del aloinjerto (5-7).

La queratitis por acanthamoeba es una patología agresiva y de difícil tratamiento, que habitualmente afecta a pacientes jóvenes usuarios de lentes de contacto (LC). El manejo de esta entidad representa un reto terapéutico para el oftalmólogo, ya que la demora en la identificación microbiológica de estos patógenos se traduce en frecuentes errores diagnósticos, con la consecuente administración terapéutica errónea desde el inicio (8,9). El objetivo principal de nuestro trabajo es describir los resultados obtenidos en el manejo de las úlceras corneales asociadas a queratitis por acanthamoeba mediante el trasplante de MA, realizada en varios centros hospitalarios, a nivel nacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio multicéntrico, descriptivo y retrospectivo con 15 pacientes procedentes de 4 centros hospitalarios españoles, diagnosticados de queratitis infecciosa ulcerativa por acanthamoeba y tratados mediante trasplante de MA, en los últimos 5 años.

Tabla 1: Medias, valor máximo y desviación standard de agudeza visual (AV) en escala LogMar, y de edad en años, en la muestra estudiada

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Diferencia
AV previa (LogMar)	0,7	2,8	2,013	0,6567	0,412
AV posterior (LogMar)	0,4	2,8	2,02	0,7757	0,412
Edad	23	61	51,53	10,162	
Número.	15	15	15	15	

Los criterios diagnósticos de inclusión fueron la presencia de hallazgos clínicos compatibles con queratitis por acanthamoeba y/o el cultivo, raspado corneal, o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positivos para acanthamoeba. Todos los pacientes recibieron tratamiento tópico amebicida específico. Las re-intervenciones con trasplante de MA, perforaciones oculares, sobreinfecciones o endoftalmitis asociadas fueron excluidas.

Se recogieron los datos de evolución y seguimiento de las historias clínicas digitalizadas de cada centro, se confeccionó una base de datos única y se aplicó estadística básica (porcentajes, desviación estándar e intervalos de confianza). Posteriormente se procesaron mediante el programa SPSS versión 25 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.), utilizando para el análisis comparativo de la AV pre y postquirúrgica la T-student para datos apareados.

RESULTADOS

De los 15 pacientes incluidos, 11 pacientes (73,3%) fueron mujeres y 4 individuos (26,7%) hombres. La edad media fue de 51,53 ($\pm 10,16$) años.

En el 73,3% de los pacientes, el trasplante de MA se aplicó como tratamiento de primera elección de la úlcera corneal, durante la primera semana desde el diagnóstico mientras que en un 26,7% de los mismos, se aplicó como terapia de rescate.

La re-epitelización se consiguió únicamente en dos casos (13,3%) en ambos pacientes se aplicó la MA como procedimiento quirúrgico de elección inicial, siendo necesaria la reintervención mediante otras técnicas quirúrgicas en 9 pacientes (60%). Consiguiendo la recuperación de la transparencia corneal en el postoperatorio en 1 sólo caso (6,7%).

La MAVC media previa al trasplante de MA fue 2,01 ($\pm 0,65$) en escala Log Mar y la MAVC media posterior al mismo fue 2,02

($\pm 0,77$) en escala la misma escala. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p = 0,412$) aplicando el T-student para datos apareados (tabla 1), permaneciendo la AV estable en un 66,67% de los pacientes.

Ninguno de los pacientes presentó perforación ocular espontánea, endoftalmitis y/o necesidad de evisceración tras el trasplante de MA.

DISCUSIÓN

A pesar de que en nuestro estudio los resultados de AV, transparencia y necesidad de reintervención de los pacientes han sido poco alentadores, es importante recordar que los casos susceptibles de ser tratados mediante trasplante de MA son aquellos en los que la queratitis por acanthamoeba presenta adelgazamiento significativo y *melting* corneal, siendo precisamente cuadros de alta severidad y con pronóstico reservado (10).

En la mayoría de los patógenos, el proceso de infección a nivel corneal empieza habitualmente con la lesión epitelial, que permite la entrada del microorganismo causal al estroma corneal. A partir de este punto, la cascada inflamatoria y las metaloproteinasas generan importante deterioro del tejido, pudiendo progresar hacia un descematocele o a una perforación ocular (11,12). En el caso de la acanthamoeba existe además otra forma de invasión corneal, la extensión a través de los nervios corneales (13). Esta fisiopatología puede hacer que nos cuestionemos la efectividad de la MA en la regeneración epitelial de estos individuos.

El tratamiento médico de la queratitis por acanthamoeba en nuestra práctica clínica habitual, se basa en la combinación de los colirios amebicidas clorhexidina al 0,02% e isetionato de propamidina al 0,1%. La pauta de instilación inicial se realiza de

manera horaria, con una reducción lentamente progresiva durante un mínimo de 4 a 6 semanas. El empleo de voriconazol vía oral a dosis de 200 mg dos veces al día, también se ha propuesto como opción terapéutica con resultados aceptables en su uso prolongado. Otras terapias novedosas como el *cross-linking* y la cirugía fotorrefractiva, se propusieron como opciones prometedoras en el manejo de esta patología sin embargo su utilización no ha demostrado aportes relevantes (14).

En cuanto a su tratamiento quirúrgico, son varias las técnicas descritas que se pueden aplicar en el caso de una evolución tórpida de la úlcera corneal, asociada o no a un riesgo de perforación inminente. Entre ellas caben destacar la aplicación de adhesivos tisulares,

la realización de injertos y colgajos conjuntivales, la colocación de parches de distintos tejidos biológicos y finalmente, el trasplante corneal como terapia definitiva (15,16).

La aplicación de la MA se puede realizar como un injerto (epitelio orientado hacia arriba) de tal forma que la MA se incorpora al estroma corneal, o a modo de parche (epitelio orientado hacia abajo). Otra particularidad en su aplicación consiste en la posibilidad de emplear una o varias capas de ésta, en función de la profundidad y/o extensión del defecto a recubrir (17), en el particular caso de nuestra muestra se utilizó siempre la MA como injerto, con la finalidad de favorecer la re-epitelización, en cuanto al número de capas ha sido un factor heterogéneo debido al carácter multicéntrico del trabajo (fig. 1).

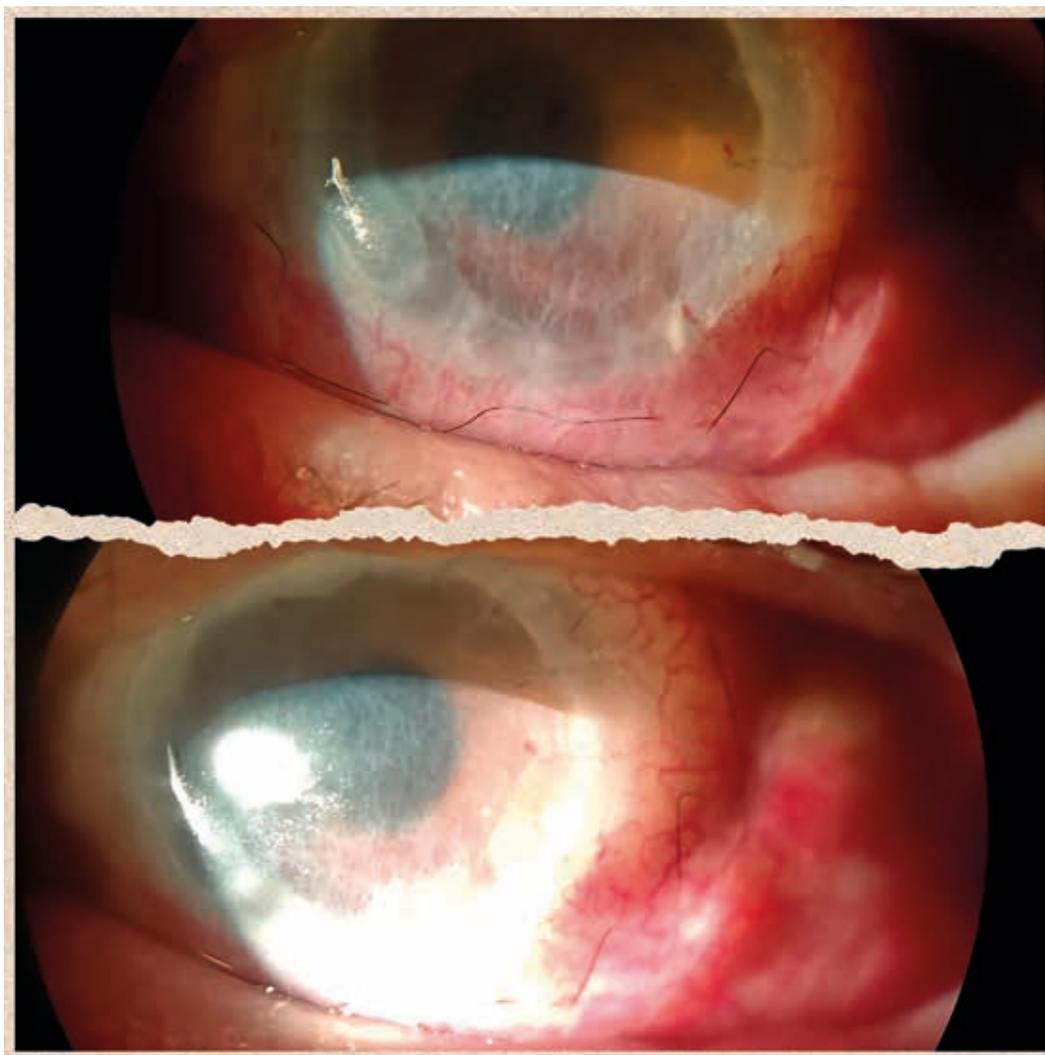


Fig. 1: Recubrimiento con membrana amniótica en un paciente sometido previamente a QPP, con sospecha de recidiva de infección por acanthamoeba y des-epitelización asociada del botón corneal, 48 horas después de su colocación, se puede apreciar la fijación mediante sutura continua de nylon 10/0 y LCT.

Aunque la bibliografía es limitada en cuanto al uso de MA en úlceras corneales de carácter infeccioso, hay autores que defienden su utilidad en este grupo de pacientes en combinación con las pautas antibióticas pertinentes (18,19). Se han publicado trabajos sobre el uso de MA en úlceras infecciosas causadas por *Pseudomonas* con resultados aceptables, y de la misma manera en la recuperación epitelial de la queratitis herpética (20,21). Estudios sobre el empleo de recubrimiento con MA en pacientes afectados de queratitis por *Acanthamoeba* no han sido encontrados para efectuar una comparación directa de resultados, sin embargo, en queratitis fúngicas graves Zhong y col. (22) describieron un 88,24% de preservación del globo ocular tras la realización de un recubrimiento con MA asociado a colgajo conjuntival.

Nuevamente hacemos hincapié en que ninguno de los artículos revisados ha sido específicamente enfocado en una serie de pacientes afectados de queratitis por *Acanthamoeba*. No obstante, teniendo en cuenta la bibliografía existente en otros patógenos, podemos prever que la utilidad de la MA estaría limitada, a causa de la agresividad del patógeno y al acelerado proceso de su reabsorción frecuentemente observado en estos casos (23,24).

Si bien en nuestro estudio el dolor ocular previo y posterior a la aplicación de la MA en los pacientes afectados no fue evaluado, consideramos que este podría mejorar dada la predilección de la *Acanthamoeba* por el tejido nervioso (25).

Finalmente, dado el carácter multicéntrico de nuestro estudio, los datos relacionados con la frecuencia de seguimiento de los pacientes, el uso de LC, y el tiempo de evolución previo a la aplicación de la MA no fueron incluidos.

CONCLUSIONES

La aplicación de la membrana amniótica en el manejo de las úlceras corneales asociadas a queratitis por *Acanthamoeba*, no ha demostrado ser eficaz en su re-epitelización, ni en la recuperación de la AV. Sin embargo, podría ser útil para preservar el globo ocular, permitiendo la realización de una queratoplastia a posteriori en casos de alta severidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. *J Pharmacol Sci.* 2007 Nov; 105(3): 215-28.
2. A. de Rötth. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol.* 23 (1940), pp. 522-525.
3. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol.* 1997 Mar; 123(3): 303-12.
4. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res.* 2012 Aug; 349(2): 447-58.
5. Pérez Silguero D, Bernal Blasco I, Méndez de Pando MD, Jiménez García MA, Pérez Silguero MA. Membrana amniótica: nuestra experiencia. *Arch de la Sociedad Canaria de Oftalmología.* 2005; 16, 123-126.
6. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite.* 2015; 22: 10.
7. Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology.* 1999 Aug; 106(8): 1504-10; discussion 1511.
8. Losada Castillo MJ, Martín Barrera F, Sánchez Méndez M, Abreu Reyes JA. Queratitis por *Acanthamoeba*. *Arch de la Sociedad Canaria de Oftalmología.* 1986-1998.
9. Alfonso-Muñoz EA, Roig-Revert MJ, Fernández-López E, Hernández-Díaz M, Araujo-Miranda R, Peris-Martínez C. A report of 10 patients with *Acanthamoeba* keratitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018 Oct; 93(10): 497-502.
10. Alkatan HM, Al-Essa RS. Challenges in the diagnosis of microbial keratitis: A detailed review with update and general guidelines. *Saudi J Ophthalmol.* 2019 Jul-Sep; 33(3): 268-276.
11. Stamate AC, Tătaru CP, Zemba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation. *Rom J Ophthalmol.* 2019 Apr-Jun; 63(2): 166-173.
12. Liu J, Li L, Li X. Effectiveness of Cryopreserved Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulceration: A Meta-Analysis. *Cornea.* 2019 Apr; 38(4): 454-462.
13. Szentmáry N, Daas L, Shi L, Laurik KL, Lepper S, Milioti G, Seitz B. *Acanthamoeba* keratitis - Clinical signs, differential diagnosis and treatment. *J Curr Ophthalmol.* 2018 Oct 19; 31(1): 16-23.

14. Kashiwabuchi RT, Carvalho FR, Khan YA, de Freitas D, Foronda AS, Hirai FE, Campos MS, McDonnell PJ. Assessing efficacy of combined riboflavin and UV-A light (365 nm) treatment of Acanthamoeba trophozoites. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Dec 9; 52(13): 9333-8.
15. Tu EY, Joslin CE, Shoff ME. Successful treatment of chronic stromal acanthamoeba keratitis with oral voriconazole monotherapy. *Cornea*. 2010 Sep; 29(9): 1066-8.
16. Tuli S, Gray M. Surgical management of corneal infections. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Jul; 27(4): 340-7.
17. Walkden A. Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: An Updated Perspective. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jul 22; 14: 2057-2072.
18. Kim JS, Kim JC, Hahn TW, Park WC. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea*. 2001 Oct; 20(7): 720-6.
19. Gicquel JJ, Bejjani RA, Ellies P, Mercié M, Dighiero P. Amniotic membrane transplantation in severe bacterial keratitis. *Cornea*. 2007 Jan; 26(1): 27-33.
20. Mohammadpour M, Sabet FA. Long-term Outcomes of Amniotic Membrane Transplantation in Contact Lens-Induced Pseudomonas Keratitis with Impending Corneal Perforation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016 Jan-Mar; 11(1): 37-41.
21. Heiligenhaus A, Li H, Hernandez Galindo EE, Koch JM, Steuhl KP, Meller D. Management of acute ulcerative and necrotising herpes simplex and zoster keratitis with amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol*. 2003 Oct; 87(10): 1215-9.
22. Zhong J, Wang B, Li S, Deng Y, Huang H, Chen L, Yuan J. Full-thickness conjunctival flap covering surgery combined with amniotic membrane transplantation for severe fungal keratitis. *Exp Ther Med*. 2018 Mar; 15(3): 2711-2718.
23. Hu S, Fan VC, Koonapareddy C, Du TT, Asbell PA. Contact lens-related Fusarium infection: case series experience in New York City and review of fungal keratitis. *Eye Contact Lens*. 2007 Nov; 33(6 Pt 1): 322-8.
24. Lacorzana J. Amniotic membrane, clinical applications and tissue engineering. Review of its ophthalmic use. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2020 Jan; 95(1): 15-23.
25. Sheha H, Liang L, Li J, Tseng SC. Sutureless amniotic membrane transplantation for severe bacterial keratitis. *Cornea*. 2009 Dec; 28(10): 1118-23.