

Trabajo de Fin de Máster

Máster en Subespecialidades Oftalmológicas:

Oculoplástica

Curso 2023-2024

IOBA. Universidad de Valladolid



Uso de la membrana amniótica en cirugía reconstructiva palpebral

Autora: Irene Benítez Hurtado

Directores: Dr. Ángel Romo López y Dra. Carolina Ossa Calderón

Índice

Abreviaturas-----	p.6
Resumen -----	p.7
Introducción -----	p.8
Hipótesis y objetivos-----	p.12
Métodos-----	p.13
Resultados-----	p.14
Discusión-----	p.23
Conclusiones-----	p.25
Bibliografía-----	p.25

Abreviaturas

MA: membrana amniótica

MMC: mitomicina C

TGF- β 1: factor de crecimiento transformante beta-1

SSJ: síndrome de Stevens-Johnson

NET: necrólisis epidérmica tóxica

1. Resumen

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible respecto al uso terapéutico del trasplante de membrana amniótica en la reconstrucción de párpados, fórnices y cavidad anoftálmica.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos de Pubmed (que contiene artículos de la base de datos MEDLINE) y CENTRAL (que incluye el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Trastornos de los Ojos y la Visión - Cochrane Eyes and Vision Group). Los términos de búsqueda empleados fueron “membrana amniótica”, “párpado”, “fórnix” y “cavidad anoftálmica”. Se excluyeron de la búsqueda los términos “córnea”, “pterigion” y “vía lagrimal”. La búsqueda se realizó utilizando los términos en español y en inglés. Se restringió la búsqueda al periodo temporal entre 2000 y 2024, incluyéndose todos los artículos que se ajustaban a la búsqueda establecida.

Resultados

La búsqueda arrojó 101 resultados en total, de los cuales se seleccionaron 40 artículos. La mayoría de ellos se tratan de reportes de casos únicos o series de casos en los que se analiza la utilidad del trasplante de membrana amniótica para la reconstrucción de la superficie ocular y párpados en enfermedades cicatriciales, cavidad anoftálmica y tras exéresis de tumores, y estudios retrospectivos que comparan la membrana amniótica con otros tejidos, como la membrana mucosa. Otros artículos describen técnicas quirúrgicas para su implante.

Conclusiones

El trasplante de MA tiene numerosas indicaciones en la reconstrucción de la superficie ocular y párpados, con potencial para ampliar su utilidad en función de futuras investigaciones.

Palabras clave: membrana amniótica, párpados, fórnix, cavidad anoftálmica, reconstrucción

2. Introducción

El trasplante de MA es una técnica que se emplea en oftalmología desde la década de 1940, cuando se utilizó por primera vez para reparar los defectos conjuntivales secundarios a la rotura de un simbléfaron producido por quemadura química¹. Los usos de la MA en oftalmología han ido en aumento desde entonces, siendo utilizada para el recubrimiento de ampollas de filtración, el cierre de defectos conjuntivales tras cirugía de pterigion o resección de tumores, agujeros maculares tras cirugía vitreoretiniana, úlceras corneales persistentes, e incluso para mejorar la expansión de las células madres limbares, entre otras aplicaciones². Desde la década de 1990, su uso se regularizó y se impuso a otras alternativas debido a su casi nula inmunogenicidad, estructura transparente y gran potencial como sustrato para la migración y adhesión de las células conjuntivales y del epitelio corneal.

- Estructura

La MA humana es la capa más interna de la placenta. Tiene un grosor de entre 0.02-0.05 mm y es semitransparente. Histológicamente consta de una monocapa de células epiteliales cuboides con microvellosidades, con una membrana basal y estroma avascular³. La membrana basal está formada por fibras de colágeno tipo IV, V y VII, además de fibronectina y laminina. Es una de las más gruesas del cuerpo humano, lo

cual facilita las técnicas de criopreservación. El estroma contiene colágeno tipo I, II, III, V y VI. Su relativa transparencia se deriva de la ausencia de nervios, músculo o vasos linfáticos y sanguíneos, recibiendo su oxigenación del líquido amniótico del corion circundante, así como de los vasos fetales superficiales. Las células epiteliales de la MA presentan vacuolas intracelulares que secretan factores de crecimiento, citoquinas y péptidos vasoactivos. Además, su composición permite el transporte de agua y compuestos solubles⁴.

- Mecanismo de acción

El favorecimiento de la epitelización y de la diferenciación celular se basan en el papel quimioatractivo que ejercen la laminina y la fibronectina⁵. Éstas actúan como una membrana basal que facilita la migración de las células epiteliales, tanto corneales como conjuntivales. La composición del colágeno de la MA (muy similar al de epitelio corneal y conjuntival) les sirve de sustrato y permite una correcta organización de las mismas. Además, promueve la diferenciación celular, mantiene la morfología normal de las células epiteliales, previene la apoptosis y promueve la adhesión celular⁶.

Otra propiedad descrita de la MA es la inhibición de la expresión de citoquinas proinflamatorias (como IL- α -1 β , IL-2, IFN γ , TNF α e IL-6), así como la producción del antagonista del receptor de la IL-1 e IL-10, contribuyendo también a la disminución de la inflamación⁷. La supresión de la cascada señalizada por TGF β inhibe la proliferación de los fibroblastos corneales, limbares y conjuntivales, y la diferenciación de los mismos a miofibroblastos. Por lo tanto, el trasplante de MA tiene capacidad antiinflamatoria y antifibrótica⁸. Respecto al efecto antiangiogénico, algunos autores han encontrado en MA componentes inhibitorios del proceso de formación vascular (como la endostatina o los inhibidores de las metaloproteasas)⁹. Diversos estudios también han demostrado propiedades antimicrobianas, cuantificando la producción de bactericidina, β -lisina, lisozima, transferrina, peroxidasa, todas ellas medidas en líquido amniótico y con potencial para inhibir la proliferación bacteriana. Asimismo, la barrera física que ejerce

MA supone una protección adicional al adherirse de forma estrecha a la superficie de la lesión¹⁰.

Por otro lado, la ventaja que supone la mínima inmunogenicidad del tejido se debe a la ausencia de los principales complejos de histocompatibilidad en su superficie (HLA-A, B, C, DR), si bien existe una limitada expresión de antígenos HLA clase Ia y Ib en las células epiteliales y mesenquimales de MA. En cualquier caso, se ha demostrado que el trasplante de MA criopreservada no genera rechazo inmunológico, y por lo tanto no hace falta inmunosupresión tras su implante¹¹.

- Obtención y preparación

La MA se obtiene de placentas humanas en el momento del parto, recogidas por personal debidamente formado. Las madres han de dar su consentimiento informado en una visita previa, y someterse a un análisis de sangre para descartar infecciones y otras enfermedades transmisibles. Normalmente se prefiere obtener la placenta de cesáreas programadas, ya que la probabilidad de contaminación por la flora vaginal es menor que en un parto eutócico. El tiempo de transporte de la placenta al banco de tejidos debe ser inferior a 24 horas, y la temperatura no exceder los 8°C. Una vez recepcionada, la placenta ha de ser esterilizada. En primer lugar, se descontamina lavando la superficie con suero salino o un preparado con antibiótico y antifúngico. Otras alternativas para la esterilización incluyen la radiación gamma, el ácido peracético o el óxido de etileno¹². La preparación del tejido comienza con un corte cerca del cordón umbilical, y disección roma para separar el amnios del corion. Posteriormente se lava para retirar restos de sangre o coágulos, se estira y se corta en múltiples piezas de diferentes dimensiones. Por último, se deposita sobre papel de nitrocelulosa con la cara epitelial hacia arriba¹³.

- Preservación

Actualmente existen dos métodos ampliamente extendidos para preservar la MA: la criopreservación y la liofilización. El primero consiste en introducir la pieza en un vial que contiene glicerol y congelarlo hasta alcanzar una temperatura de entre -75 y -85°C, permitiendo un tiempo máximo de almacenaje de dos años. En la liofilización las muestras se congelan rápidamente hasta alcanzar temperaturas de -50 a -80°C, y posteriormente se someten a un proceso de deshidratación que deja a la MA con una concentración máxima de agua del 5-10%. Esta técnica permite una conservación del tejido más fácil, dado que puede almacenarse a temperatura ambiente. Sin embargo, diversos estudios demuestran que pese a mantener unas propiedades físicas y estructurales similares a la MA criopreservada, el nivel de factores de crecimiento puede estar disminuido y por lo tanto tener una menor capacidad de regeneración epitelial¹⁴. Por último, antes de implantar el tejido, hay que descongelar a temperatura ambiente la MA criopreservada y lavar con suero fisiológico abundantemente. En el caso de la MA liofilizada, ésta ha de ser rehidratada y separada del papel de celulosa antes de su uso.

Más recientemente, se ha obtenido MA ultra-gruesa (0.5-0.9mm) de cordón umbilical, la cual presenta varias ventajas respecto a la MA monocapa. En primer lugar, la sutura y manejo quirúrgico es más sencillo, disminuyendo el riesgo de hacer ojales en su superficie al manipularla. Además, por su mayor grosor, permanece más tiempo en la superficie tratada sin reabsorberse (hasta tres semanas), facilitando el proceso natural de reepitelización corneal o conjuntival deseado y aportando un mayor volumen¹⁵.

- Técnica de implantación del injerto

El tejido de MA puede ser implantado con el epitelio hacia arriba o hacia abajo, dependiendo de la etiología del proceso, así como del área y profundidad del defecto a tratar. En la mayoría de los casos la MA se implanta con la cara epitelial hacia arriba. Con esta orientación, actúa como reemplazo del epitelio perdido y sirve de soporte para la

proliferación de las células conjuntivales o queratinocitos del receptor. Además, se favorece la capacidad de la MA para formar uniones celulares como sustrato para la regeneración tisular. La MA queda integrada en el tejido tras la resolución del cuadro.

Otra aplicación de la MA es la de parche, con el epitelio implantado hacia abajo. En este caso actúa como una barrera física o vendaje biológico temporal, potenciando las cualidades antiinflamatorias de la MA. Las proteínas secretadas por la membrana inhiben la formación de simbléfaron y limitan la fibrosis. La MA se retira o cae tras resolverse el proceso agudo. Por último, se han descrito casos de uso combinado o en "sándwich" de la MA¹⁶. La MA puede suturarse con Nylon de 10-0 en la córnea, o con monofilamento reabsorbible de 8 a 10-0 en conjuntiva. Pueden emplearse puntos sueltos o continuos, y se ancla a esclera o episclera para defectos de superficie. También puede suturarse al reborde orbitario en los casos de reconstrucción de cavidad anoftálmica. Diversos autores han utilizado adhesivos de fibrina con buenos resultados¹⁷.

3. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

El trasplante de membrana amniótica es una técnica útil en cirugía oculoplástica y tiene aplicaciones en la reconstrucción del fórnix, los párpados y la cavidad anoftálmica.

Objetivo principal

Elaborar una revisión detallada del uso de membrana amniótica en cirugía oculoplástica, y describir sus aplicaciones tanto en patologías agudas que afecten a los párpados y la superficie ocular, como en cirugía reconstructiva.

Objetivos secundarios

Revisar del uso de MMC asociado al trasplante de MA en enfermedades cicatriciales y contractura de la cavidad anoftálmica.

Comparar los resultados del trasplante de MA con otros injertos utilizados en las patologías revisadas, como la membrana mucosa oral.

4. Métodos

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos de Pubmed (que contiene artículos de la base de datos MEDLINE) y CENTRAL (que incluye el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Trastornos de los Ojos y la Visión - Cochrane Eyes and Vision Group). Los términos de búsqueda empleados fueron “membrana amniótica”, “párpado”, “fórnix” y “cavidad anoftálmica”. Se excluyeron de la búsqueda los términos “córnea”, “pterigion” y “vía lagrimal”. La búsqueda se realizó utilizando los términos en español y en inglés. Se restringió la búsqueda al periodo temporal entre 2000 y 2024, incluyéndose todos los artículos que se ajustaban a la búsqueda establecida.

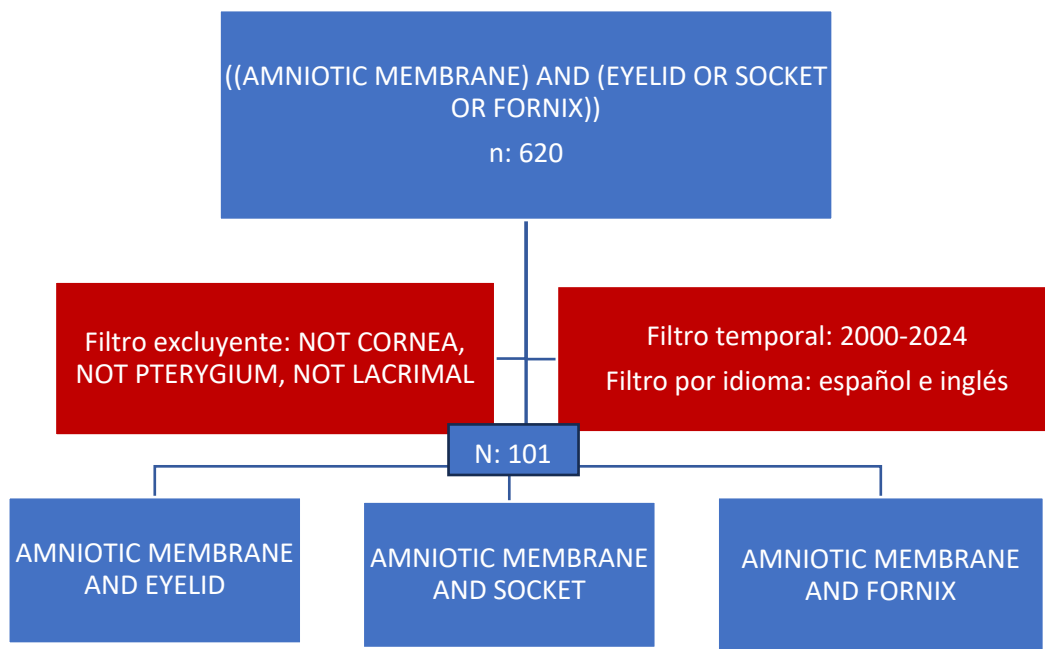


Diagrama 1. Uso de descriptores normalizados en el flujo de búsqueda

Del número total de artículos que la búsqueda arrojó, se descartaron de cada uno de los tres subgrupos aquellos en los que, pese a contener los términos buscados, éstos no eran objeto de estudio o se utilizaban de forma anecdótica, así como las cartas al editor y los trabajos en fase de pre-publicación en los que no se pudo encontrar los resultados definitivos. Asimismo, no se incluyeron trabajos sobre criptoftalmos ni conjuntivochalasis, al exceder el objetivo de esta revisión. En total, se revisaron 40 artículos.

Este trabajo ha recibido la aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA.

5. Resultados

- a) Contractura de la cavidad anoftálmica y la exposición del implante orbitario

La cavidad anoftálmica tiene un gran impacto en la salud psicológica de los pacientes. El principal objetivo al presentarse esta situación es disponer del espacio suficiente para poder colocar una prótesis que simule el aspecto del ojo contralateral. Para ello, es de gran importancia mantener un volumen y profundidad de los fórnicos adecuados a este objeto.

La contractura de la cavidad anoftálmica se caracteriza por la pérdida de la profundidad del fórnix, con presencia de tejido de granulación y cicatricial. Puede tener diversas causas como inflamación crónica, infecciones de repetición o migración del implante¹⁸. Esta enfermedad también se ha asociado a una ineficaz disección quirúrgica inicial y a trastornos que ocasionen una gran pérdida de tejido conjuntival como quemaduras químicas. Estas patologías conducen a desviaciones y malposiciones de las prótesis afectando a la estética de la cara. En la reparación de la contractura de la cavidad anoftálmica el principal objetivo es aumentar el volumen de la cavidad y evitar que se vuelva a formar tejido cicatricial.

Tawfik et al. proponen una clasificación sencilla de la contractura de la cavidad anoftálmica¹⁹:

- Grado 1: contracción ausente o mínima debida a la hiperlaxitud horizontal del párpado inferior. Provoca una leve retracción del fórnix, por lo que los pacientes se quejan de la incapacidad de retener la prótesis durante periodos largos de tiempo.
- Grado 2: contractura leve de uno o de ambos fórnicos. Además de la dificultad para mantener la prótesis, aparecen situaciones estéticas desfavorables, como el giro del borde palpebral hacia dentro.
- Grado 3: cambios cicatriciales mayores que el grado 2. Afecta a ambos fórnicos y no se puede colocar la prótesis.

- Grado 4: retracción muy severa, con estrechamiento tanto vertical como horizontal de la hendidura palpebral, propio de casos recurrentes y cavidades que han sido sometidas a radiación.

Este grupo determina que el trasplante de MA por si solo es eficaz en contracturas de grado 1 y 2. En casos de grado 3 y 4, obtienen buenos resultados combinando la MA con otros injertos, como el de membrana mucosa, dotando a la cavidad de un revestimiento adecuado.

Para la técnica quirúrgica se suele utilizar anestesia local si son casos leves, y general o sedación en casos más complejos o pacientes poco colaboradores. Primero es necesario liberar el tejido cicatricial cuidadosamente, pero a la vez intentar preservar la mayor cantidad de conjuntiva posible para llevar a cabo la reconstrucción. A continuación, se aplica la capa de MA (con o sin colgajo conjuntival añadido), anclándola a los bordes de los fórnices y se coloca un conformador de tamaño adecuado. En el postoperatorio se administran antibióticos, analgésicos y antiinflamatorios. Con esta técnica, aplicada a un total de 18 ojos, Thatte et al. consiguieron una profundidad del fórnix adecuada en 15 casos. Un caso desarrolló simbléfaron leve pero conseguía retener la prótesis, y en los otros dos se produjo fracaso terapéutico pese a sucesivas reintervenciones²⁰.

Existen varios trabajos en los que se compara el injerto de MA con el de mucosa oral. Kumar et al. compararon dos grupos con contracción de cavidad anoftálmica en los que se procedió al injerto de MA en la mitad de los pacientes y de mucosa oral en la otra mitad. Se observaron tasas de éxito similares en ambos grupos, e incluso superiores en el grupo de MA en cuanto a la profundidad del fórnix y grado de contractura, sin apreciarse un aumento de la tasa de complicaciones. La sensación de discomfort postquirúrgico fue menor en el grupo de MA al no tener que obtener tejido propio del paciente, ya sea de mucosa nasal u oral²¹. Bajaj et al. hicieron un estudio prácticamente

idéntico, confirmando la utilidad del trasplante de MA en casos de contracturas leves y moderadas²².

Kurtul et al. concordaban en la eficacia del trasplante de MA, con buenos resultados en cuanto a profundidad de fórnix y grado de contractura, y además aportaban una comparativa de los niveles de TGFβ1 tras injertar MA o membrana mucosa oral, siendo significativa la diferencia a favor del trasplante de MA, con menor presencia de este biomarcador proinflamatorio en citología de impresión²³.

Poonyathalang et al. analizaron 20 pacientes de forma retrospectiva, con diferentes grados de contracción de la cavidad, en los que se llevó a cabo la reconstrucción con trasplante de MA obteniéndose una tasa de éxito del 80%, definido éste como la capacidad de adaptar una prótesis. Este estudio destaca que, entre los casos de fracaso, el factor común era la ausencia significativa de conjuntiva previa sana, independientemente de la etiología del cuadro²⁴.

También se ha investigado el uso de MMC tópica en el tratamiento postoperatorio después de una intervención de contracción de cavidad anoftálmica con trasplante de MA, obteniendo como resultado mejores niveles de profundidad de fórnices y de volumen de la cavidad en comparación con el tratamiento convencional (combinación de antibiótico y corticoide), siendo las diferencias entre grupos estadísticamente significativas²⁵. En este estudio se empleó MMC (0.02%) 4 veces al día durante 6 semanas.

Otros trabajos exploran las propiedades reconstructivas de la MA ultraespesa crioconservada derivada de cordón umbilical. Slentz et al. reconstruyeron 3 fórnices con este tejido, destacando la facilidad para su manipulación y los excelentes resultados a largo plazo²⁶. Bunin et al. también reportaron un caso en el que la MA derivada de cordón, que además de ser eficaz en la reconstrucción de la cavidad, permitió por su

mayor grosor aportar volumen a la órbita para igualar el aspecto respecto al ojo contralateral²⁷.

Respecto al impacto de la exposición del implante, Chao-Wen et al. hicieron un estudio retrospectivo de 256 pacientes a los que se les colocaron diferentes implantes a lo largo de 21 años, con una tasa de extrusión del 27.3%, con un tiempo medio de la extrusión superior a los dos años en el 67% de los casos. Este trabajo encontró una mayor tasa de exposición en implantes con clavija que sin ella, así como en los implantes de Medpor®, si bien esta prótesis solo se empleó en 17 pacientes²⁸. En estos casos se empleó injerto dermograso para el cierre de los defectos, teniendo buenos resultados incluso en los defectos mayores a 2 cm de diámetro. En ninguno de estos casos se empleó MA para el recubrimiento.

Chen et al. elaboró un estudio retrospectivo de una serie de ocho casos (6 con implante de hidroxiapatita y 2 con implante Medpor®), en los que se había producido una extrusión del implante entre 4-6 semanas tras la intervención primaria. Tras el trasplante de MA, se produjo una epitelización completa en el plazo de un mes de media. La técnica incluyó la colocación de un conformador de plástico en anillo y una tarsorrafia parcial para evitar la dislocación del implante con el parpadeo²⁹. Aggarwal también publica un caso de un paciente pediátrico al que, tras una enucleación por retinoblastoma, se le extruyó el implante de hidroxiapatita. Tras el fracaso del recubrimiento con esclera donante, se decidió extraer el implante que presentaba signos infecciosos y reconstruir la cavidad anoftálmica con MA³⁰. Breuil et al. compararon recientemente el flap de músculo de Müller en el recubrimiento de exposiciones del implante en 26 pacientes con otras técnicas, incluyendo el trasplante de MA, concluyendo que es una técnica razonable en exposiciones de implantes de tamaño medio bien vascularizados, si bien el injerto dermograso continúa siendo la mejor opción en exposiciones de mayor tamaño³¹.

b) Enfermedades cicatriciales de la superficie ocular

La conjuntiva humana consta de una capa de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, células caliciformes, vasos sanguíneos y linfáticos, tejido fibroso, melanocitos, linfocitos T y B y las glándulas lagrimales accesorias. Contribuye a la producción de moco y lágrima, además de permitir el movimiento del globo, ofreciéndole protección mecánica. Numerosas patologías de la superficie ocular pueden producir una cicatrización progresiva de la conjuntiva bulbar y tarsal. Entre ellas se encuentran las enfermedades autoinmunes cicatrizantes, las enfermedades infecciosas, y las quemaduras tanto químicas como térmicas. Además, ciertos tumores de superficie que requieren exéresis pueden ocasionar defectos conjuntivales y corneales que precisan de la reconstrucción del área afectada. Las alteraciones mencionadas pueden derivar en inflamación conjuntival crónica con cicatrización secundaria, simbléfaron, restricción de los músculos extraoculares y malposición de los párpados.

La metaplasia secundaria de la conjuntiva palpebral genera una traslocación de los orificios de las glándulas de Meibomio, triquiasis, queratinización y atrofia de la placa tarsal que lleva a una rigidez palpebral generalizada. A lo largo de la historia de la oftalmología se han buscado tejidos sustitutivos de ésta como conjuntiva autóloga, injertos de paladar duro, mucosa del tabique nasal y una de las más comunes: el injerto de mucosa oral³².

El SSJ y NET son enfermedades ampollosas autoinmunes relacionadas con la ingesta de medicamentos. Aunque su incidencia es baja, presenta una alta morbimortalidad. La característica principal es una erupción ampollosa que afecta al menos a dos mucosas, en la que se produce una separación subepidérmica con desprendimiento del epitelio. Shay et al. realizaron una revisión de la literatura sobre la utilidad del trasplante de MA en las primeras dos semanas tras la aparición de la enfermedad, siendo sus resultados alentadores en cuanto a la reducción de la inflamación y cicatrización crónica, ya que MA promueve la rápida curación del epitelio conjuntival³³. En otra serie de diez casos de SJ y NET también se utilizó en la primera semana MA (3 en fórnix sólo, y 7 en fórnix y

superficie ocular), y en caso de persistencia de inflamación se reinjertó cada 15 días, con buenos resultados a largo plazo en términos de agudeza visual, reducción de síntomas de ojo seco y fotofobia³⁴. Aziza et al. describieron los retos de la cirugía de simbléfaron grave que se había producido como consecuencia de esta enfermedad en 3 pacientes. Se realizó una cirugía combinada con lisis del simbléfaron, trasplante de MA y uso de MMC 0.04%, además de tratamiento antiinflamatorio sistémico. En uno de los casos también se empleó una capa de epitelio de mucosa oral cultivada para mejorar la reepitelización corneal, con buenos resultados³⁵.

El penfigoide ocular cicatricial (OCP) es un subtipo dentro del penfigoide de las membranas mucosas. Se define como un grupo de enfermedades ampollas subepiteliales autoinmunes inflamatorias crónicas, que afectan predominantemente a las mucosas y se caracterizan por la deposición lineal de IgG, IgA o C3 a lo largo de la membrana basal epitelial. Cualquier mucosa puede verse afectada, siendo la afectación ocular de un 60% aproximadamente³⁶. La clínica en el penfigoide ocular cicatricial consiste en inflamación crónica o recidivante, formación de úlceras y posterior cicatrización de la superficie ocular, con obliteración del fórnix y formación de simbléfaron y anquilobléfaron^{37,38}. Tseng et al. investigaron si la mitomicina C mejoraba los resultados en pacientes con simbléfaron secundario a distintas enfermedades cicatriciales. La intervención consistía en la exéresis de los tejidos fibrovasculares cicatriciales y la aplicación de mitomicina C al 0.04% durante 5 minutos antes del trasplante de MA. El éxito de la intervención se midió en términos de restablecimiento de la profundidad del fórnix, ausencia de cicatrices e inflamación y grado de restricción de la motilidad. Se determina que en aquellas enfermedades con mayor potencial inflamatorio, como OCP, la MMC adyuvante a la cirugía controla la actividad inflamatoria y la progresión de la enfermedad, si bien no se contrastan los resultados con un grupo control a los que no se aplicara MMC³⁹. Nava-Castañeda et al aplicaron MMC 0.02% durante 60 segundos tras la lisis del tejido fibrosado y previo al trasplante de MA, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre en la profundidad del fondo de saco al sexto mes en los pacientes tratados también con MMC respecto a los que sólo se realizó trasplante de MA⁴⁰.

Las quemaduras químicas también pueden lesionar de gravedad el segmento anterior ocular en poco tiempo. Las características moleculares de la película lagrimal dificultan la neutralización del álcalis, por lo que éste tiene potencial de permanecer mucho tiempo en el fórnix conjuntival y dañar el epitelio corneal y conjuntival y las células madre limbares. Wang et al. destacaron el papel del trasplante alogénico de células limbares cultivadas e inoculadas en MA en la reconstrucción tras quemaduras graves. Esta técnica se empleó en 36 pacientes, mejorando los resultados de otros procedimientos en monoterapia (MA, membrana mucosa u oral, células limbares cultivadas). La teoría detrás de la técnica destaca el rol de MA como estructura de soporte que permite a las células limbares inoculadas proliferar y mejorar los resultados de epitelización corneal, sin las desventajas del trasplante autólogo de células del ojo contralateral⁴¹. Katircioglu et al ya utilizaron el trasplante de MA para la reconstrucción de la superficie conjuntival tras excisión del tejido fibrótico después de quemaduras químicas, destacando que las recurrencias de simbléfaron y fibrosis cicatricial eran mayores cuando se disponía de menor tejido conjuntival sano inicialmente⁴².

Clare et al. hicieron una revisión (actualizada en 2022) en la que se estudiaron ensayos clínicos controlados que comparaban la eficacia del tratamiento con trasplante de MA en los primeros 7 días tras una quemadura térmica o química de superficie ocular frente al tratamiento médico convencional. En los dos ensayos revisados, no hay evidencia suficiente que apoye el uso de MA como medio para prevenir el fracaso de la epitelización en quemaduras moderadas, mientras que en el caso de las graves no se encontró que reportara beneficio alguno⁴³. Reed et al. utilizaron MA e injertos cutáneos de espesor completo simultáneamente para la reconstrucción palpebral en las fases agudas de quemaduras térmicas periorbitarias, con buenos resultados funcionales y cosméticos⁴⁴.

Otros autores reportan casos de alteraciones de superficie ocular secundarias a muy diversas causas. En todos ellos se empleó el trasplante de MA. Entre otros, se menciona su utilidad tras entropión cicatricial. Ti et al lo emplearon sobre el tarso desnudo tras

liberar las áreas fibróticas en 25 párpados, destacando la aceleración del proceso de epitelización y los buenos resultados cosméticos⁴⁵. Vinod et al publicaron un caso en el que un paciente desarrolló un ectropión cicatricial secundario al uso de cetuximab en el tratamiento de un cáncer colorrectal, mejorando significativamente tras la discontinuación del tratamiento y la sutura de parches de MA en el fórnix inferior, externalizados mediante suturas a la superficie cutánea⁴⁶. Singla et al describieron un caso de reconstrucción exitosa tras quemadura por una plancha de hierro candente⁴⁷, y Lin et al repasaron 54 casos de quemaduras térmicas tras impacto por fuegos artificiales en China, en los que se empleó un parche de MA en el momento agudo en las quemaduras moderadas y graves de superficie, destacando sus cualidades antiinflamatorias y de favorecimiento de la reepitelización⁴⁸. Menke et al revisaron los efectos de diversos agentes químicos empleados en conflictos bélicos, como el gas mostaza o el gas sarin, y la posibilidad de reconstruir los defectos producidos por estas quemaduras también con trasplante de MA⁴⁹.

Por último, cabe mencionar el trabajo de Kheirkhah et al, que buscaron identificar las mejores estrategias para la reconstrucción del fórnix conjuntival tras simbléfaron en 61 ojos. Para ello compararon el uso de pegamento tisular o suturas, uso de MMC adyuvante o no, y adición de injerto de mucosa oral o conjuntival junto a la MA. Los resultados observados demostraron que en los simbléfaron de grado más leve la tasa de éxito era superior al 90%, si bien el uso adicional de mucosa oral o conjuntival mejoraba el resultado en casos más severos. También se encontró que el uso de MMC reducía la tasa de recurrencia del simbléfaron de forma estadísticamente significativa. Entre el uso de suturas o pegamento tisular no se observaron diferencias, siendo ambas igualmente efectivas a la hora de fijar tanto la MA como mucosa oral y conjuntival⁵⁰.

c) Reconstrucción tras exéresis de tumores

MA también se ha utilizado en la reconstrucción de la lamela posterior en casos de extirpación de tumores de localización conjuntival. Por ejemplo, Harley et al.

describieron dos casos de melanoma y carcinoma escamoso que fueron extirpados y reconstruidos con ayuda de pegamento de fibrina. Destaca el uso de ganchos de cirugía de estrabismo para aplicar y extender la membrana en el fórnix⁵¹. Wisco et al hicieron una reconstrucción del párpado inferior en tres pacientes con membrana amniótica deshidratada después de una cirugía de Mohs por carcinoma basocelular, en casos en los que según el autor la reconstrucción con un flap cutáneo podría haber generado un ectropion secundario⁵². Li et al describen un caso de carcinoma de células sebáceas resecao y cuya reconstrucción posterior se lleva a cabo con MA ultragruesa, en el que se utiliza posteriormente braquiterapia como tratamiento adyuvante⁵³. Sanchez-Cañal et al utilizaron MA para recubrir el defecto residual tras la extirpación de una tumoración en un niño con xeroderma pigmentoso⁵⁴ y Paridaens et al proceden a la reconstrucción con MA en cuatro casos después de la extirpación de un melanoma maligno conjuntival⁵⁵. Aggarwal et al. emplearon el trasplante de MA en 30 pacientes a los que se les realizó cirugía oncológica y posteriormente se reconstruyó el párpado inferior con la técnica de Hughes modificada (flap tarsoconjuntival del párpado superior), reportando un beneficio adicional al disminuir la hipertrofia e hiperemia del reborde palpebral y modulando la secreción mucosa⁵⁶. También hay reportados casos de nevus, y linfoma asociado al tejido linfoide de la mucosa conjuntival (MALT)^{57,58,59}.

5. Discusión

El trasplante de MA se utiliza desde hace años de forma generalizada en la reconstrucción de la superficie ocular y párpados, siendo una herramienta de gran utilidad en el arsenal terapéutico del cirujano oculoplástico. Los resultados beneficiosos de esta técnica se han descrito en casos de la más diversa etiología, como se refleja en el apartado de Resultados. Principalmente se describe el efecto favorable en términos de prevención de la inflamación crónica, disminución de la fibrosis y cicatrización secundarias y promoción de la reepitelización conjuntival y corneal. La revisión de la literatura arroja numerosos resultados, si bien la mayoría de los trabajos publicados consisten en reportes de casos únicos o series de pocos casos, con un grado de evidencia

limitado. La evidencia más sólida del uso de MA proviene de otros campos, como la dermatología o la cirugía plástica, especialmente en ensayos clínicos que demuestran su mayor eficacia en el vendaje de heridas cutáneas, como las quemaduras, respecto a otros vendajes convencionales⁶⁰.

Entre las aplicaciones en la reconstrucción de la superficie ocular, el trasplante de MA presenta ventajas respecto a otros injertos como el de membrana mucosa oral. Al actuar como andamiaje para la proliferación de las células sanas que la rodean, la MA es un excelente sustrato para la regeneración, mientras que la membrana mucosa funciona como un mero sustituto del tejido dañado, con el que comparte similitudes estructurales. Además, la MA no requiere la extracción de la mucosa donante del propio paciente, con la morbilidad que ello conlleva. También se trata de un tejido versátil, ya que puede emplearse tanto como sustrato para la reepitelización como parche antiinflamatorio para tiempos precoces, dependiendo de la orientación de su epitelio. Asimismo, el trasplante de MA puede combinarse con otras técnicas para reconstrucciones más complejas, como la membrana mucosa, parches de esclera o injertos de piel en párpados. Recientemente también se ha empleado como vehículo de otras estirpes celulares, como las células epiteliales limbares cultivadas en casos de defectos epiteliales corneales persistentes. La reciente introducción de la membrana amniótica ultra-gruesa derivada de cordón umbilical, puede aportar un beneficio adicional al aumentar el volumen de la superficie, especialmente útil en los casos de reconstrucción de la cavidad anoftálmica. En cuanto a las desventajas cabe mencionar su precio y falta de disponibilidad en países poco desarrollados. También se reporta que puede contraerse antes que la membrana mucosa, y que es muy dependiente de que exista un remanente previo de células del epitelio conjuntival sanas para favorecer su expansión, siendo por tanto menos efectivo en áreas con defectos de mayor tamaño⁶¹.

6. Conclusiones

El trasplante de MA tiene numerosas indicaciones en la reconstrucción de la superficie ocular y párpados, por su capacidad para inhibir la inflamación y cicatrización secundarias a diversas patologías, y favorecer el proceso de reepitelización. Puede utilizarse de forma aislada o en combinación con otras técnicas y tiene potencial para ampliar su utilidad en función de futuras investigaciones.

El trasplante de membrana amniótica con tratamiento coadyuvante de mitomicina C ha demostrado mejores resultados en términos de disminución de la recidiva de simbléfaron y cicatrización secundaria en comparación con la membrana amniótica en monoterapia.

La membrana amniótica presenta resultados comparables a otros injertos, como el de membrana mucosa oral, sin las desventajas que éste presenta al ser extraído del propio paciente. Ambos tejidos pueden emplearse de forma complementaria en la mayoría de casos.

7. Bibliografía

1. de Rotth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane.
2. Sangwan VS, Burman S, Tejwani S, Mahesh SP, Murthy R. Amniotic membrane transplantation: a review of current indications in the management of ophthalmic disorders. *Indian J Ophthalmol.* 2007 Jul-Aug;55(4):251-60. doi: 10.4103/0301-4738.33036. PMID: 17595472.
3. Șapte E, Costea CF, Cărăuleanu A, Dancă C, Dumitrescu GF, Dimitriu G, Chihaiia MA, Buzdugă CM, Cucu A, Turliuc MD. Histological, immunohistochemical and clinical considerations on amniotic membrane transplant for ocular surface reconstruction. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(2):363-369. PMID: 28730219.
4. 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. doi: 10.1254/jphs.cr0070034. Epub 2007 Nov 6. PMID: 17986813.
5. Ohshima M, Tokunaga K, Sato S, Maeno M, Otsuka K (2003) Laminin- and fibronectin-like molecules produced by periodontal ligament fibroblasts under serum-free culture are potent chemoattractants for gingival epithelial cells. *J Periodontal Res* 38(2):175–181

6. Meller D, Tseng SCG (1999) Conjunctival epithelial cell differentiation on amniotic membrane. *Invest Ophth Vis Sci* 40(5):878–886
7. Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea*. 2000 May;19(3):348-52. doi: 10.1097g/00003226-200005000-00018. PMID: 10832697.
8. Cirman, Tina; Beltram, Matej; Schollmayer, Petra; Rožman, Primož; Kreft, Mateja Erdani . (2014). Amniotic membrane properties and current practice of amniotic membrane use in ophthalmology in Slovenia. *Cell and Tissue Banking*, 15(2), 177–192. doi:10.1007/s10561-013-9417-6
9. Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea*. 2000 May;19(3):348-52. doi: 10.1097/00003226-200005000-00018. PMID: 10832697.
10. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004 Jan-Feb;49(1):51-77. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.10.004. PMID: 14711440.
11. Akle CA, Adinolfi M, Welsh KI, Leibowitz S, McColl I. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet*. 1981 Nov 7;2(8254):1003-5. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91212-5. PMID: 6118474.
12. Li Y, An S, Deng C, Xiao S. Human Acellular Amniotic Membrane as Skin Substitute and Biological Scaffold: A Review of Its Preparation, Preclinical Research, and Clinical Application. *Pharmaceutics*. 2023 Aug 30;15(9):2249. doi: 10.3390/pharmaceutics15092249. PMID: 37765218; PMCID: PMC10534359.
13. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting-a review. *Cell Tissue Bank*. 2017 Jun;18(2):193-204. doi: 10.1007/s10561-017-9618-5. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28255771.
14. Nakamura T, Yoshitani M, Rigby H, Fullwood NJ, Ito W, Inatomi T, Sotozono C, Nakamura T, Shimizu Y, Kinoshita S. Sterilized, freeze-dried amniotic membrane: a useful substrate for ocular surface reconstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jan;45(1):93-9. doi: 10.1167/iovs.03-0752. PMID: 14691159.
15. Finger PT, Jain P, Mukkamala SK. Super-Thick Amniotic Membrane Graft for Ocular Surface Reconstruction. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb;198:45-53. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.035. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312574.
16. Walkden A. Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmology: An Updated Perspective. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jul 22;14:2057-2072. doi: 10.2147/OPHTH.S208008. PMID: 32801614; PMCID: PMC7383023.
17. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004 Jan-Feb;49(1):51-77. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.10.004. PMID: 14711440.

18. Silverstone PJ, Beyer-Machule CK, Schaefer DP, Della Rocca RC. Treatment of anophthalmos and socket reconstruction. In: Della Rocca RC, ed. *Ophthalmic Plastic Surgery*. St Louis: CV Mosby;1987:1329-1359
19. Tawfik HA, Raslan AO, Talib N. Surgical management of acquired socket contracture. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Sep;20(5):406-11. doi: 10.1097/ICU.0b013e32832ed85b. PMID: 19561498.
20. Thatte S, Jain J. Fornix Reconstruction with Amniotic Membrane Transplantation: A Cosmetic Remedy for Blind Patients. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016 Apr-Jun;11(2):193-7. doi: 10.4103/2008-322X.183916. PMID: 27413501; PMCID: PMC4926568.
21. Kumar S, Sugandhi P, Arora R, Pandey PK. Amniotic membrane transplantation versus mucous membrane grafting in anophthalmic contracted socket. *Orbit*. 2006 Sep;25(3):195-203. doi: 10.1080/01676830600575527. PMID: 16987766.
22. Bajaj MS, Pushker N, Singh KK, Chandra M, Ghose S. Evaluation of amniotic membrane grafting in the reconstruction of contracted socket. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006 Mar-Apr;22(2):116-20. doi: 10.1097/01.iop.0000200887.26015.d4. PMID: 16550056.
23. Kurtul BE, Erdener U, Mocan MC, Irkec M, Orhan M. Clinical and impression cytology findings of amniotic membrane and oral mucosal membrane transplantation for the management of socket contracture. *Int J Ophthalmol*. 2014 Apr 18;7(2):340-4. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.27. PMID: 24790882; PMCID: PMC4003094.
24. Poonyathalang A, Preechawat P, Pomsathit J, Mahaisaviriya P. Reconstruction of contracted eye socket with amniotic membrane graft. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005 Sep;21(5):359-62. doi: 10.1097/01.iop.0000179378.97762.c7. PMID: 16234699.
25. Mattout HK, Fouda SM, Al-Nashar HY. Evaluation of Topical Mitomycin-C Eye Drops After Reconstructive Surgery for Anophthalmic Contracted Socket. *Clin Ophthalmol*. 2021 Dec 7;15:4621-4627. doi: 10.2147/OPTH.S343550. PMID: 34916774; PMCID: PMC8667192.
26. Slentz DH, Nelson CC. Novel Use of Cryopreserved Ultra-thick Human Amniotic Membrane for Management of Anophthalmic Socket Contracture. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 Mar/Apr;35(2):193-196. doi: 10.1097/IOP.0000000000001264. PMID: 30407993.
27. Bunin LS. Reconstruction with umbilical amnion following ocular evisceration: A case study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Mar 1;26:101462. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101462. PMID: 35265778; PMCID: PMC8899220.
28. Lin CW, Liao SL. Long-term complications of different porous orbital implants: a 21-year review. *Br J Ophthalmol*. 2017 May;101(5):681-685. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308932. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27474155.
29. Chen YH, Cui HG. Amniotic membrane transplantation for porous sphere orbital implant exposure. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007 Sep;8(9):616-9. doi: 10.1631/jzus.2007.B0616. PMID: 17726741; PMCID: PMC1963426.

30. Aggarwal H, Kumar P, Singh RD, Chand P, Alvi HA. Ocular rehabilitation following socket reconstruction with amniotic membrane transplantation with failed primary hydroxyapatite implant post enucleation. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Feb;38(1):64-9. doi: 10.1016/j.clae.2014.09.003. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282000.
31. Breuil T, Robert PY, Delmas J. Surgical management of orbital implant exposures after evisceration or enucleation: Retrospective study - Limoges University Hospital. *J Fr Ophtalmol*. 2024 Jun;47(6):104176. doi: 10.1016/j.jfo.2024.104176. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582066.
32. Saluja G, Patel BC, Gupta P. Mucous Membrane Graft. 2023 May 22. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 34033392.
33. Shay E, Kheirkhah A, Liang L, Sheha H, Gregory DG, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Surv Ophthalmol*. 2009 Nov-Dec;54(6):686-96. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.03.004. Epub 2009 Aug 21. PMID: 19699503; PMCID: PMC2853888.
34. Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):908-14. doi: 10.1016/j.ophtla.2011.01.046. Epub 2011 Mar 26. PMID: 21440941.
35. Aziza Y, Harada K, Ueta M, Fukuoka H, Kinoshita S, Sotozono C. Challenges in the management of bilateral eyelid closure in Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Mar 5;26:101473. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101473. PMID: 35308589; PMCID: PMC8924635.
36. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002 Mar;138(3):370-9. doi: 10.1001/archderm.138.3.370. PMID: 11902988.
37. Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;4(5):435-9. doi: 10.1097/00130832-200410000-00017. PMID: 15349045.
38. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005 Oct;16(5):303-7. doi:
39. Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, Gao YY, Baradaran-Rafii A. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology*. 2005
40. Nava-Castañeda A, Tovila-Canales JL, Monroy-Serrano MH, Tapia-Guerra V, Tovilla-Y-Pomar JL, Ordóñez-Blanco A, Garnica-Hayashi L, Garfias-Becerra Y.

- Comparative study of amniotic membrane transplantation, with and without simultaneous application of mitomycin C in conjunctival fornix reconstruction. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005 Jun;80(6):345-52
41. Wang T, Shan F, Zhou Q, Shi W, Xie L. Allogeneic Cultivated Limbal Epithelial Sheet Transplantation in Reconstruction of Conjunctival Sac After Chemical and Thermal Burns. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 6;8:697264. doi: 10.3389/fmed.2021.697264. PMID: 34552942; PMCID: PMC8451903.
 42. Katircioglu YA, Budak K, Salvarli S, Duman S. Amniotic membrane transplantation to reconstruct the conjunctival surface in cases of chemical burn. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 Sep-Oct;47(5):519-22. doi: 10.1016/s0021-5155(03)00109-6. PMID: 12967871.
 43. Clare G, Bunce C, Tuft S. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Sep 1;9(9):CD009379. doi: 10.1002/14651858.CD009379.pub3. PMID: 36047788; PMCID: PMC9435439.
 44. Reed DS, Giles GB, Johnson A, Santamaria JA, Nelson F, Appelo B, DeMartelaere S, Davies BW. Acute Reconstruction of Periorbital Trauma Resulting in Eyelid Anterior Lamella Loss With Simultaneous Full-thickness Skin Grafting and Amniotic Membrane Grafting: A Case Report. *Mil Med*. 2022 Jan 4;187(1-2):e246-e249. doi: 10.1093/milmed/usaa326. PMID: 33331944.
 45. Ti SE, Tow SL, Chee SP. Amniotic membrane transplantation in entropion surgery. *Ophthalmology*. 2001 Jul;108(7):1209-17. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00599-1. PMID: 11425677.
 46. Vinod K, Diaz V. Use of amniotic membrane graft in the surgical management of cicatricial ectropion associated with cetuximab therapy. *J Surg Case Rep*. 2015 Jan 8;2015(1):rju143. doi: 10.1093/jscr/rju143. PMID: 25576167; PMCID: PMC4287927.
 47. Singla E, Jha UP, Muralidharan S, Singh RB, Ichhpujani P. Management of multi-surface ocular burns caused by molten iron. *Trauma Case Rep*. 2023 Sep 2;48:100925. doi: 10.1016/j.tcr.2023.100925. PMID: 37727312; PMCID: PMC10505692.
 48. Lin Y, Liang X, Liu X, Qu B, Ni Y, Jiang S, Liu Y. Prognostic factors and visual outcome for fireworks-related burns during spring festival in South China. *J Burn Care Res*. 2012 May-Jun;33(3):e108-13. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182335998. PMID: 21959209.
 49. Menke BA, Ryu C, Justin GA, Chundury RV, Hayek BR, Debiec MR, Yeh S. Ophthalmic manifestations and management considerations for emerging chemical threats. *Front Toxicol*. 2023 Oct 18;5:1281041. doi: 10.3389/ftox.2023.1281041. PMID: 37941806; PMCID: PMC10629503.
 50. Kheirkhah A, Blanco G, Casas V, Hayashida Y, Raju VK, Tseng SC. Surgical strategies for fornix reconstruction based on symblepharon severity. *Am J Ophthalmol*. 2008 Aug;146(2):266-275. doi: 10.1016/j.ajo.2008.03.028. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18514608.
 51. Harley U, Salvi SM. Fibrin glue assisted amniotic membrane graft reconstruction of conjunctival fornix and canthus following excision of conjunctival tumours. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Mar;70(3):1033-1036. doi: 10.4103/ijo.IJO_1704_21. PMID: 35225569; PMCID: PMC9114583.

52. Wisco OJ. Case series: The use of a dehydrated human amnion/chorion membrane allograft to enhance healing in the repair of lower eyelid defects after Mohs micrographic surgery. *JAAD Case Rep.* 2016 Jul 27;2(4):294-7. doi: 10.1016/j.jdc.2016.06.002. PMID: 27504483; PMCID: PMC4969256.
53. Li F, Stewart RD, Finger PT. Interstitial Brachytherapy for Orbital Sebaceous Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021 Nov-Dec 01;37(6):e215-e217. doi: 10.1097/IOP.0000000000002031. PMID: 34314398; PMCID: PMC8565506.
54. Sánchez Cañal B, Monts Cambero NE, Carrión Campo R, Saldaña Garrido JD. Eyelid reconstruction in a child with xeroderma pigmentosum. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016 Sep;91(9):439-41. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ofal.2016.02.021. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27036528.
55. Paridaens D, Beekhuis H, van Den Bosch W, Remeyer L, Melles G. Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. *Br J Ophthalmol.* 2001 Jun;85(6):658-61. doi: 10.1136/bjo.85.6.658. PMID: 11371482; PMCID: PMC1723999.
56. Aggarwal S, Shah CT, Kirzhner M. Modified second stage Hughes tarsoconjunctival reconstruction for lower eyelid defects. *Orbit.* 2018 Oct;37(5):335-340. doi: 10.1080/01676830.2017.1423351. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29333918.
57. Singh M, Gautam N, Kaur M, Zadeng Z. Role of amniotic membrane and full-thickness skin graft in reconstruction of kissing nevus of eyelids. *Indian J Ophthalmol.* 2017 Nov;65(11):1219-1221. doi: 10.4103/ijo.IJO_407_17. PMID: 29133658; PMCID: PMC5700600.
58. Bhattacharjee K, Singh M, Bhattacharjee H. Amniotic membrane graft to reconstruct divided nevi of eyelids. *BMJ Case Rep.* 2015 May 24;2015:bcr2014209020. doi: 10.1136/bcr-2014-209020. PMID: 26009598; PMCID: PMC4458619.
59. Kobayashi A, Takahira M, Yamada A, Segawa Y, Tanahashi T, Shirao Y, Nonomura A. Fornix and conjunctiva reconstruction by amniotic membrane in a patient with conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2002 May-Jun;46(3):346-8. doi: 10.1016/s0021-5155(02)00476-8. PMID: 12063048.
60. Yang C, Xiong AB, He XC, Ding XB, Tian XL, Li Y, Yan H. Efficacy and feasibility of amniotic membrane for the treatment of burn wounds: A meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021 Apr 1;90(4):744-755. doi: 10.1097/TA.0000000000003050. PMID: 33284236.
61. Parikh AO, Conger JR, Li J, Sibug Saber M, Chang JR. A Review of Current Uses of Amniotic Membrane Transplantation in Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2024 Mar-Apr 01;40(2):134-149. doi: 10.1097/IOP.0000000000002494. Epub 2023 Aug 8. PMID: 38427832.

