





Aplicaciones de las membranas amnióticas en Cuba: experiencias y perspectivas

 Adriana Díaz Curbelo,  Dania Rodríguez Nápoles,  Lisandra Morales Álvarez,
 Isabel M. Otero Abreu
Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN)
iotero@ceaden.edu.cu

Resumen

Las propiedades cicatrizantes, analgésicas y antimicrobianas de los apósitos de membrana amniótica (MA) han sido reportadas en la literatura científica desde inicios del siglo XX. Por otra parte, la MA facilita el crecimiento, adhesión, diferenciación y migración de las células epiteliales, constituyendo una opción ideal para la obtención de andamios biológicos biocompatibles, para su uso en medicina regenerativa y terapias avanzadas.

En el Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN), por más de 20 años, se ha implementado y validado una metodología para la producción MA radioesterilizada como dispositivo médico. Según la normativa vigente en Cuba este producto es considerado un dispositivo médico, clase III, debido a su origen. Sus múltiples propiedades beneficiosas permiten una recuperación mucho más rápida del paciente. Además, su fácil obtención y el relativo bajo costo de su producción hacen de la misma una alternativa muy valiosa sobre otros productos. Es por ello que ha sido empleada en varias instituciones hospitalarias para el tratamiento de diferentes afecciones oftalmológicas y dermatológicas, con resultados prometedores. Recientemente, el CEADEN participó en un proyecto financiado por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) dirigido a la obtención de andamios biológicos y la ingeniería de tejidos. Además, está en ejecución un proyecto de investigación financiado por la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada (AENTA) para la obtención y aplicabilidad de la MA como andamio biológico o natural.

Palabras clave: Cuba; ojos; piel; injertos; membranas fetales; salud pública; radioesterilización.

Applications of amniotic membranes in Cuba: experiences and perspectives

Abstract

The healing, pain relieving effect and antimicrobial properties of amnion grafts have been reported in the scientific literature since the beginning of the 20th century. Amniotic membrane (AM) is ideal for clinical and advanced therapies. It facilitates the growth, adhesion, differentiation, and migration of epithelial cells. It is an ideal biocompatible, biological scaffold for regenerative medicine applications and advanced therapies.

A validated methodology for the production of radio sterilized amniotic membrane as a medical device has been implemented at the Centre for Applied Technologies and Nuclear Development (CEADEN) for more than 20 years. According to actual Cuban standards, this product is a class III medical device, because of its origin. It has been employed in several ophthalmological and dermatological pathologies, with promising results. Due to its outstanding properties, AM is highly in demand, allowing a faster recovery of patients. In addition, it is relatively easy to obtain with low-cost production, transforming it into a valuable alternative to other products. Recently, CEADEN participated in project supported by the International Atomic Energy Agency (IAEA) focused on scaffolds and tissue engineering. In addition, it is developing a research project financed by the Agency for Nuclear Energy and Advanced Technologies (AENTA) with the aim of obtain and apply AM as a biocompatible scaffold.

Key words: Cuba; eyes; skin; grafts; fetal membranes fetales; public health; radiosterilization.

Introducción

La membrana amniótica (MA) es un tejido avascular y constituye la capa más interna de las membranas fetales, con un grosor variable entre 0,02 - a 0,5 cm. Reviste la lámina coriónica y la placenta y contribuye a la producción del líquido amniótico durante el período más temprano del desarrollo embrionario. Es una membrana resistente, delgada, semitransparente, rica en colágeno tipo I, III, IV, V, VI y VII, proteoglicano y otras glicoproteínas como laminina, fibronectina [1, 2] (figura. 1), entre otros componentes. Fue introducida en el campo de la salud humana en 1910, como sustituto de injerto cutáneo [3] y ha sido utilizada como una alternativa ideal, en la restauración de la piel y en cirugía reconstructiva oftálmica con una excelente relación costo-beneficio [4].

La actividad de Banco de Tejidos radioesterilizados en Cuba data de la década de los años 50 del siglo pasado y se ha fortalecido desde 1996 a partir de proyectos de cooperación en el marco del Programa: "Radiación y Bancos de Tejidos del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA)" [5] (INT/6/049, RLA/7/009, RLA6/062, RLA1018, entre otros). Como parte de esta colaboración y con el apoyo de la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada (AENTA), se ha recibido capacitación, equipamiento e insumos. Las investigaciones realizadas han sido presentadas en eventos científicos nacionales e internacionales y publicadas en revistas científicas. Cuba pertenece a la Asociación Latinoamericana de Banco de Tejidos (ALABAT), ha formado expertos OIEA en la temática, participado activamente en la confección de documentos que rigen la actividad de producción de tejidos radioesterilizados y ha realizado talleres nacionales que aportan conocimiento a otras instituciones.

Los apósitos de MA humana radioesterilizada es uno de los dispositivos médicos producidos en el país, gracias a esa colaboración. El Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN) ha validado la metodología de producción [6], de acuerdo con los requisitos vigentes. Estos han sido empleados en diversas investigaciones, en cooperación con instituciones pertenecientes al Ministerio de Salud Pública (MINSAP).

El envejecimiento poblacional en Cuba es un hecho a enfrentar y con él un incremento de trastornos como las úlceras varicosas, las escaras, las enfermeda-

des oftálmicas, entre otras. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en 2019 en Cuba vivían con discapacidad producida por padecimientos de la piel y del tejido subcutáneo aproximadamente 417 personas por cada 100 000 habitantes [7]. Por otra parte, las quemaduras se han mantenido entre las primeras cinco causas de muerte por accidentes y constituyen la primera causa de morbilidad por accidentes domésticos. Entre los años 2009-2012 fueron hospitalizados, debido a quemaduras, 5096 adultos, y de ellos, 1485 fueron denotados con peligro para la vida debido a la profundidad y extensión de las lesiones sufridas [8]. En el país no se producen aloinjertos de piel, lo cual es una gran dificultad para el tratamiento del gran quemado. El empleo de los apósitos MA humana radioesterilizada posibilitaría recubrir las áreas de autoinjertos y de quemaduras leves, aportando alivio al paciente y mejorando las probabilidades de cicatrización. Por otra parte, de acuerdo con los datos aportados por la consulta de Flebología del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Cardiovascular de Cuba, la tasa de prevalencia total de úlceras varicosas es elevada, de 7,9 por cada 1000 habitantes. De forma general, estas afecciones de salud aumentan los costos hospitalarios, reducen la calidad de vida de los pacientes, provocan afectaciones laborales y en muchos casos son dolencias de lenta evolución que podrían beneficiarse de la utilización de estos apósitos.

En el caso de las aplicaciones oftalmológicas, síndromes como el Stevens-Johnson o el penfigoide, los traumatismos químicos, las enfermedades degenerativas crónicas como el pterigión recurrente, las neoplasias y algunas infecciones pueden ocasionar defectos estructurales y funcionales de muy complicada resolución [9], donde la MA es una opción viable. Otras aplicaciones se extienden al campo de la ortopedia [10, 11] y otras patologías que pueden ser tratadas mediante el empleo de este producto [12-15], el cual ha demostrado su efectividad, posibilitando un ahorro importante de medicamentos y otros insumos.

Actualmente un nuevo campo de aplicación de la MA está siendo explorado, dada la necesidad de obtener andamios biológicos para utilizarlos en medicina regenerativa. Los andamios deben ser biocompatibles, biodegradables, brindar sustrato y soporte mecánico temporal de adhesión para las células facilitando su

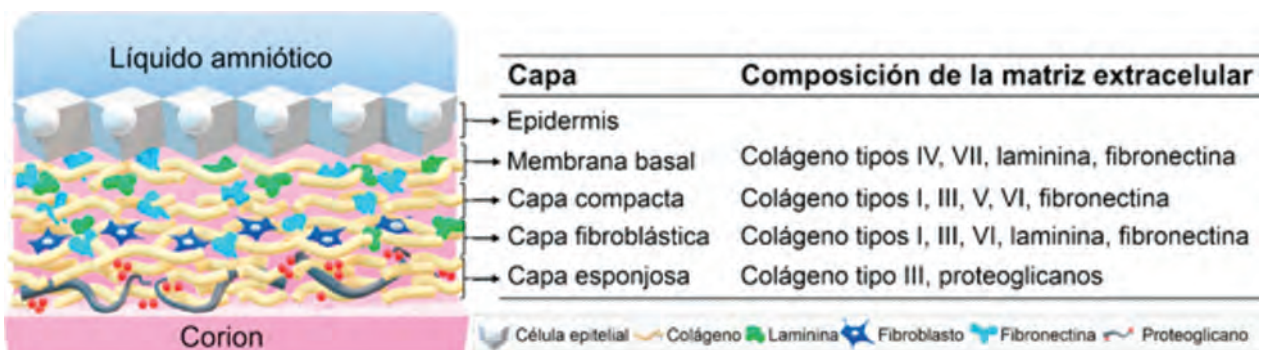


Figura 1. Composición de la matriz extracelular en las capas de MA (Tomado de LEAL MARÍN, et. al. 2021) [2].

funcionamiento, proliferación, diferenciación y migración para la formación de tejidos funcionales. Mundialmente la MA es uno de los primeros biomateriales utilizados como andamio, debido a su relativa alta disponibilidad, origen biológico, es inmunológicamente inerte debido a la ausencia de antígenos de superficie, por lo cual disminuye el riesgo de la aparición de una reacción de rechazo. Secreta varias proteínas antiinflamatorias, inhibe la producción de factores pro-inflamatorios y produce péptidos vasoactivos, factores de crecimiento y citoquinas. La MA actúa como promotor de la migración epitelial, la adhesión, la diferenciación y previene la apoptosis. Además es capaz de reducir la fibrosis, la formación de escaras y el dolor, presenta efectos antimicrobianos y promueve la cicatrización [1, 2] [16].

Asimismo, se han desarrollado investigaciones para la obtención y aplicación de andamios biológicos a partir de MA con resultados satisfactorios en estudios *in vitro* e *in vivo* tanto en animales como en humanos [10], [15, 16]. De esta manera, se espera que los andamios de MA sean reabsorbidos por los tejidos nativos, mediante un proceso de regeneración tisular, que incluya la recuperación de las funciones originales.

El presente trabajo pretende realizar un resumen de los resultados obtenidos, en el CEADEN, durante 20 años de producción de la MA radioesterilizada, como dispositivo médico. Así como, analizar los nuevos desafíos para el aumento de los niveles productivos de los apósitos de MA y la diversificación de productos derivados de la misma con nuevas aplicaciones, fundamentalmente, el campo de la medicina regenerativa.

2. Membranas amnióticas como apósitos biológicos, desarrollados por el CEADEN

2.1 Obtención y aplicación de los apósitos de MA

La MA radioesterilizada es un dispositivo médico categorizado, por su origen, de clase III, el más elevado según la evaluación establecida por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) [17]. Es por ello, que el primer paso a tener en cuenta para su elección y procuración debe ser la selección de la madre donante. Dicha selección es realizada por un especialista en coordinación de trasplantes que previamente obtiene su consentimiento informado. Se siguen, además, estrictos criterios de inclusión-exclusión y se garantiza su trazabilidad hasta su utilización por el usuario final. Mediante el programa de Atención Materno Infantil (PAMI) Cuba vela por la salud de sus embarazadas y tiene implantado un sistema de control sanitario durante toda la gestación [18] donde, entre otros indicadores de salud materno-infantil, se monitorea la presencia de HBsAg (virus de hepatitis B), VHC (virus de hepatitis C), VIH-1/2 (virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y tipo 2) y VDRL (sífilis), lo cual permite al especialista en coordinación de trasplantes seleccionar con mayor certeza aquellas donantes que cumplan con los requisitos de inclusión establecidos.

Previo a la procuración se repiten estas determinaciones, aumentando de esta manera la seguridad del tejido tanto para el personal que los procesa y emplea en los tratamientos, como para los pacientes receptores. Además, otro factor indispensable en el proceso es que aproximadamente el 100% de los partos ocurren en instituciones médicas, lo cual garantiza la calidad de la procuración.

Para certificar la calidad del producto final (apósito) en el CEADEN, el proceso de producción se realiza en el marco de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), según la norma NC-ISO 13485 [19] y de acuerdo con los requisitos establecidos en la Guía para la Operación de Bancos de Tejidos [20], el Código de Prácticas para la Esterilización por Irradiación de Tejidos Humanos para Uso Clínico (CoP) [21] y otros aplicables. Con este fin, se establecieron los procedimientos normalizados y se realizó la validación de todo el proceso de producción. También se estableció la pertinencia del CoP propuesto por el OIEA para la determinación de la dosis radioesterilizante para el apósito [6], [22]. Se comparó la calidad obtenida y la carga microbiana de las MAs procedentes de parto fisiológico y cesárea y el efecto de diferentes dosis de radiación gamma sobre el espesor y permeabilidad de las membranas [6], [22]. Se concluyó que las MAs obtenidas de parto fisiológico pueden también ser procesadas dado que sus características no difieren significativamente y las cargas microbianas finales permiten aplicar dosis de radiación inferiores a la dosis máxima permisible de 20 kGy. Valores superiores afectan sustancialmente las características histológicas como disminución del grosor y aumento de permeabilidad de la membrana [6].

Las membranas procuradas son procesadas según los procedimientos y requisitos mencionados y la dosis de irradiación que se emplea para la esterilización se determinan de forma individual, para cada lote de producción [21]. Aquellos que sean consistentes con las especificaciones de calidad establecidas, son distribuidos a los hospitales junto a un manual de usuario, un certificado de calidad y planillas de desempeño para evaluar la aplicación clínica del apósito en cada paciente y garantizar la retroalimentación del productor con el cliente. Esta retroalimentación permite medir el desempeño del dispositivo, detectar posibles eventos adversos y conocer las necesidades del cliente.

Los apósitos de MA han sido utilizados, a pequeña escala, por algunos hospitales, obteniendo muy buenos resultados en lesiones cruentas de la piel y en cirugía reconstructiva oftálmica. Con ellos es posible cubrir áreas extensas, lo cual no se logra sólo con autoinjertos. Además, forman una barrera contra la invasión bacteriana y la deshidratación, promoviendo la epitelización y la neovascularización. Al recubrir las terminaciones nerviosas reducen el dolor, además, estimulan la formación de tejido de granulación sobre la lesión, preparándola para recibir los autoinjertos de piel. Los apósitos de MA favorecen una mejor calidad de la cicatrización y reducen el estrés fisiológico del paciente, en consecuencia, se realizan una menor cantidad de curaciones

y disminuyen el tiempo de estadía hospitalaria y el costo del tratamiento.

2.2 Niveles productivos de los apósitos de MA y desafíos

La tabla 1 muestra los envases producidos y el área total (en cm²) de apósito, obtenidos durante cinco años, en el CEADEN. El área es variable entre lotes, debido a que las dimensiones de las membranas procuradas varían en dependencia de disímiles factores como la edad, condiciones nutricionales de la gestante, cantidad de embarazos previos, entre otros. Se debe destacar que el número de lotes está determinado por la cantidad de partos de madres aptas para la donación, entre otros criterios que determinan la aceptación del tejido antes de su procesamiento. El número de envases obtenidos a partir de una MA depende del área procurada y del uso posterior del apósito. Por ejemplo los apósitos destinados a pacientes quemados deben ser lo más amplios posible, para aplicaciones oftalmológicas se cortan con una dimensión aproximada de 4 cm², mientras que para el tratamiento de úlceras estarán en el intermedio de ese rango (aproximadamente 25 cm²). La tabla 2 muestra la variabilidad observada entre los lotes.

Es difícil planificar o predecir la cantidad de amnios a procesar en un período, dado los estrictos criterios de selección de las donantes y la tendencia a la disminución de las tasas de natalidad y fecundidad. El sitio oficial de la Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI) en su Anuario Demográfico de Cuba 2022 [23], ofrece más detalles e informa que en ese año la tasa bruta de natalidad disminuyó hasta 8,6 por cada 1000 habitantes, con solo 95 403 nacimientos, de ellos 15 278 en La Habana, para una tasa de natalidad del 7,2, la más baja de todo el país. La tasa de fecundidad general fue de 39,2 por cada 1000 mujeres entre 15 y 49 años (tabla 3). Se aprecia la disminución paulatina de los nacimientos a nivel nacional y en la provincia de La Habana [23].

Tabla 1. Producción de apósitos de MA radioesterilizada, en el CEADEN, durante 5 años

Año	Envases obtenidos	Área total (cm ²)
2008	348	7559,2
2009	883	15055,55
2010	254	6256,6
2011	407	13143,21
2012	712	22036
Total	2604	64050,56

Tabla 2. Variabilidad entre lotes

Lote	# bolsas	Área (cm ²)
1	42	1072,43
2	10	287,44
3	32	820,38
4	17	561,34

5	38	783,8
6	32	593,86
7	25	748,46
8	31	690,12
9	12	502,17
10	22	619,89
11	20	816,57
12	11	632,02
13	14	636,36
14	16	513,97
15	19	781,63
16	17	964,87
17	15	690,94
18	18	746,77
19	16	680,19

Tabla 3. Indicadores de natalidad, años 2018-2022

Año	Tasa bruta de natalidad de Cuba/1000 hab	Total de nacidos vivos en Cuba	Tasa bruta de natalidad en La Habana/1000 hab	Total de nacidos vivos en La Habana	Tasa de fecundidad general/1000 mujeres
2018	10,4	116 333	9,3	19 823	44,3
2019	9,8	109 716	9,0	19 154	42,5
2020	9,4	105 038	8,5	18 187	41,5
2021	8,9	99 096	7,7	16 337	39,9
2022	8,6	95 403	7,2	15 278	39,2

En una instalación de banco de tejidos que cuente con la infraestructura necesaria y tenga implantado un SGC de acuerdo a la norma NC-ISO 13485 se pudieran alcanzar niveles productivos mayores. Se requiere un plan de concientización de las donantes potenciales, del personal que procura el tejido y de los que potencialmente pueden utilizarlo en el tratamiento de sus pacientes. El incremento de la producción no solo supliría las necesidades nacionales sino que podría ser un producto comercializable [2].

Alrededor del 50 % de la producción de los últimos 10 años se ha aplicado en el tratamiento de úlceras de diversas causas, en primer lugar las varicosas y en segundo las úlceras por presión. Un 30 % se ha destinado a procedimientos de oftalmología, un 18 % a la cura de pacientes quemados, principalmente pediátricos y el 2 % se ha utilizado en otras patologías (celulitis, heridas y pie diabético) (figura 2). En ningún caso se han reportado reacciones adversas, y se ha evidenciado la disminución del estrés del paciente y de los costos hospitalarios al reducirse el dolor, acelerarse la cicatrización y disminuir la cantidad de curaciones. Estos resultados fueron corroborados por una investigación donde se em-

pleó la terapia combinada de acupuntura láser con la aplicación de apósitos de MA radioesterilizada. Se obtuvo alivio del dolor en un 94 % de los pacientes tratados y se redujo la producción de exudado en el 100 % de los mismos, en las primeras semanas. Además, fue observada la aceleración de la cicatrización, mejoría de la calidad del tejido y disminución de la inflamación. En algunos casos se logró la cicatrización total de las lesiones [24].



Figura 2. Usos de los apósitos de MA radioesterilizada

El injerto de MA radioesterilizada ha sido utilizado en la cirugía de pterigium por varios cirujanos con excelentes resultados y bajos porcentajes de recurrencia [25, 26]. Actualmente, constituye la primera elección para el tratamiento de afecciones de la superficie ocular externa pudiendo ser utilizados como injerto definitivo o como parche ocluser transitorio, con el objetivo de lograr la reepitelización y la estabilización del espesor corneal. Asimismo, ha desplazado a la cirugía de conjuntiva como restauradora de la superficie ocular, siendo aplicada como injerto junto a los trasplantes de células límbicas [27, 28].

3. Andamios biológicos a partir de MA radioesterilizada

En el desarrollo de la actividad de banco de tejidos, surgió la especialidad de ingeniería de tejidos, la cual consiste en la combinación de células y sustratos como andamios, a partir de biomateriales (incluyendo tejidos) para mejorar o reemplazar funciones biológicas de tejidos y órganos dañados. El andamio debe reproducir las características de la matriz extracelular y las células deben diferenciarse de manera efectiva en presencia de factores de crecimiento [29]. Estos son utilizados en medicina regenerativa ofreciendo nuevas opciones de tratamientos para diferentes problemas de salud.

Los andamios son estructuras que proveen soporte a células o moléculas y promueven la formación de tejidos. El objetivo principal del uso de andamios es proporcionar una plantilla temporal, la cual se degrada por completo cuando las células se diferencian en un tejido similar al huésped. Estos biomateriales brindan un relleno para la lesión que se quiere tratar y facilitan el anclaje, la proliferación, la diferenciación y la migración celular, proveyendo el soporte mecánico temporal para el crecimiento de tejido nuevo con una orientación de estructura 3D y permitiendo la formación de tejidos funcionales. Un andamio ideal debe ser fácil de producir y manipular, biocompatible, biodegradable y poseer

propiedades mecánicas acordes al sitio donde se va a implantar [2].

La MA es un biomaterial utilizado con este fin por varios investigadores [8], [18-20] para la construcción de un soporte descelularizado sobre el cual se pueden colocar las células de interés para el tratamiento de distintas enfermedades. Una vez lograda la descelularización del tejido se requiere su caracterización mediante técnicas que permitan verificar su eficiencia, visualizar los componentes del andamio y monitorear el efecto del tratamiento empleado sobre la conservación de la estructura, los componentes extracelulares y las cualidades biomecánicas. También debe evaluarse la porosidad, biodegradabilidad, biocompatibilidad, así como, la diferenciación celular sobre el andamio, entre otros aspectos. Varias técnicas pueden ser empleadas con este fin como la microscopía, caracterización molecular (cuantificación de ADN, proteínas, colágeno), inmunohistoquímica, espectroscopía infrarroja, ensayos de hinchamiento, transparencia, pruebas mecánicas, evaluación de la toxicidad, entre otros [13], [30, 31]. Otro aspecto de gran importancia es la evaluación de la biofuncionalidad para el fin previsto mediante ensayos preclínicos y clínicos.

Actualmente, en el marco de un proyecto sectorial financiado por la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzada (AENTA) de Cuba se caracteriza un producto obtenido a partir de la MA, con el objetivo de emplearlo como andamio biológico in situ, de manera que células madre autólogas obtenidas de sangre periférica o de tejido adiposo sean capaces de proliferar y ayudar en la cura de úlceras de diferente origen. Igualmente, es objetivo, su aplicación en oftalmología mediante la implantación de células límbicas autólogas para la corrección de daños limbales.

4. Otras aplicaciones de las MA como andamios

Son muchas las posibilidades que tiene la MA para su uso en medicina regenerativa y que deberán ser objeto de futuras investigaciones [32]. Otros ejemplos recientes de su aplicación son en la reconstrucción de la cavidad oral para la corrección de defectos en la mucosa, del paladar y en cirugía temporomandibular. También en otorrinolaringología y cirugía reconstructiva facial. En ortopedia es un sustrato ideal para el cultivo de condrocitos promoviendo la regeneración de cartílagos e induciendo la osteogénesis por lo cual potencialmente podría ser utilizada en ingeniería regenerativa de huesos y dientes [33]. Además, se han cultivado sobre ella células para la reconstrucción del tejido urotelial [34], de vasos sanguíneos [35] entre otras posibilidades [32]. Es una membrana cuyas características varían entre las donantes e incluso dependen de la zona del saco amniótico de donde se obtuvo. Esto podría constituir una limitante en la reproducibilidad del producto final que se obtiene y debe ser mejor estudiado [35].

Conclusiones

Las MA radioesterilizadas son un producto promisorio para la salud pública en nuestro país, por su fácil obtención y relativo bajo costo, así como por sus múltiples ventajas y aplicaciones. Hasta el momento ha sido utilizada como apósito y una variante como andamio está en desarrollo para ser utilizado en una primera etapa en úlceras y para el trasplante de células lúmbicas. Otras aplicaciones podrán ser objeto de futuros proyectos de investigación con el fin de ampliar las posibilidades de tratamiento de diversas afecciones mediante la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa.

Agradecimientos

Los autores agradecen al OIEA y a la AENTA, el apoyo recibido en la capacitación, la ejecución de proyectos de investigación de nuevos desarrollos y para la producción de dispositivos médicos provenientes de la MA. También agradecen la participación de los centros hospitalarios que contribuyen al estudio de nuevas aplicaciones.

Referencias bibliográficas

- [1]. ARRIZABALAGA JH, NOLLERT MU. The human amniotic membrane: a versatile scaffold for tissue engineering. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2018; 4(7): 2226-2236. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.8b00015>.
- [2]. LEAL MARTÍN S, THOMAS K, NICOLA H, et. al. Human Amniotic Membrane: a review on tissue engineering, application, and storage. *J Biomed Mater Res.* 2021; 109(18):1198-1215.
- [3]. DAVIS JW. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Med J.* 1910; 15:307.
- [4]. GUTIERREZ S, ALSINA M, SAMPIETRO L, PEDREGOSA S, AYALA P. Estudio coste-beneficio del trasplante de membrana amniótica para úlceras venosas de extremidades inferiores refractarias a tratamiento convencional. *Actas Dermosifiliográficas.* 2011; 102(4): 284-288. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.01.003>.
- [5]. KAIRIYAMA E, MARTINEZ ME, SÁNCHEZ E, OTERO IM. Overview of radiation and tissue banking in Latin America. *Cell and Tissue Bank.* 2018; 19(2): 249-257.
- [6]. OTERO IM, RODRÍGUEZ D, YI D, SÁNCHEZ E. Apósitos de membrana amniótica radioesterilizados: una alternativa factible para el sistema de salud cubano. *Convención Internacional de salud: Cuba-Salud 2015.* ID: 1534.
- [7]. Organización Panamericana de Salud (OPS). Causas principales de mortalidad y pérdidas en salud de nivel regional, subregional y nacional en la Región de las Américas, 2000-2019. Organización Panamericana de Salud (OPS), 2021.
- [8]. MIQUET LM, VÁZQUEZ CL, RODRÍGUEZ RG, TAMARGO TO. Comportamiento del peso corporal durante la atención del paciente en una unidad de quemados. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición.* 2013; 23(1): 1561-2929.
- [9]. ORTEGA JM, CHAVES MJ, SALGADO A, PÉRES S. La membrana amniótica en oftalmología: del recubrimiento-injerto a la ingeniería tisular. *Rev Esp Inv Oftalmol* 2014; 4(2): 117-122.
- [10]. HASMAD H, YUSOF MR, MOHD RAZI ZR, et. al. Human amniotic membrane with aligned electrospun fiber as scaffold for aligned tissue regeneration. *Tissue Eng Part C Methods.* 2018; 24(6): 368-378. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2017.0447>.
- [11]. SABOURI L, FARZIN A, KABIRI A, et. al. Mineralized human amniotic membrane as a biomimetic scaffold for hard tissue engineering applications. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020; 6(11): 6285-6298. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c00881>.
- [12]. NEJAD RA, HAMIDIEH AA, AMIRKHANI MA, SISAKHT MM. Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. *Placenta,* 2021; 103: 104-119. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.10.026>
- [13]. FÉNELON M, CATROS S, MEYER C, et. al. Applications of human amniotic membrane for tissue engineering. *Membranes.* 2021; 11(6): 387. <https://doi.org/10.3390/membranes11060387>.
- [14]. HASHEMI SS, MOHAMMADI AA, MOSHIRABADI K, ZARDOSHT M. Effect of dermal fibroblasts and mesenchymal stem cells seeded on an amniotic membrane scaffold in skin regeneration: a case series. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(1): 1-8. <https://doi.org/10.1111/jocd.14043>.
- [15]. NOURI M, EBRAHIMI M, BAGHERI T, et. al. Healing effects of dried and acellular human amniotic membrane and Mepitelas for coverage of skin graft donor areas: a randomized clinical trial. *Bull Emerg Trauma.* 2018; 6(3): 1955-200. <https://doi.org/10.29252/beat-060302>.
- [16]. FITRIANI N, WILAR G, NARSA AC, et. al. Application of amniotic membrane in skin regeneration. *Pharmaceutics* 2023; 15(3): 748. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030748>.
- [17]. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Evaluación estatal de equipos y dispositivos médicos. Regulación E 86-16. La Habana: CECMED, 2016.
- [18]. SANTANA MC, ESQUIVEL M, HERRERA VR, et. al. Atención a la salud materno-infantil en Cuba: logros y desafíos. *Rev Panam Salud Publica.* 2018; 42: e27. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.27>.
- [19]. NC-ISO 13485:2018. Equipos Médicos –Sistemas de Gestión de la Calidad-Requisitos para propósitos reguladores. 2018
- [20]. ÁLVAREZ SALDÍAS I. Guía para la operación de bancos de tejidos. Cartago, Costa Rica: Editorial Tecnológica de Costa Rica, 2013.
- [21]. KAIRIYAMA E. Código de prácticas para la esterilización por irradiación de tejidos humanos para uso clínico: requisitos para la validación y control de rutina. Cartago, Costa Rica: Editorial Tecnológica de Costa Rica, 2013.
- [22]. OTERO IM, BARRERA, L, RODRÍGUEZ D. Sterilization of amnion grafts under code of practice of radio-sterilization application. *Nucleus.* 2004; (35): 48-51.
- [23]. Oficina Nacional de Estadística e Información de la República de Cuba (ONEI). Anuario Demográfico de Cuba 2022. La Habana: ONEI, Julio 2023.
- [24]. ORELLANA A, OTERO IM, RAPADO M, et. al. Evaluación clínica de las tecnologías combinadas de láser-amnio y láser-hidrogel para el tratamiento de úlceras venosas de miembros inferiores. *Actas de Congreso Cuba-Salud.* 2015. ID:1476.
- [25]. ARAGONÉS B. Utilización de la membrana amniótica radioesterilizada en cirugía de pterigium. *Rev Cubana Oftalmol.* 2006; 19(2).
- [26]. FERNÁNDEZ K, GÓMEZ Z, CASTILLO A, et. al. Autoinjerto conjuntival y membrana amniótica en la cirugía del pterigión primario. *Rev Cubana Oftalmol.* 2012; 25(2).
- [27]. HERNÁNDEZ Y, PÉREZ Z, LEÓN Y, et. al. Recubrimiento conjuntival en afecciones corneales. *Rev Cubana Oftalmol.* 2018; 31(4).
- [28]. RODRÍGUEZ DE Paz U. Autoinjerto limboconjuntival con membrana amniótica en la insuficiencia lúmbica total unilateral. *Rev Cubana Oftalmol.* 2014; 27(4): 640-646.
- [29]. FERDOUS K, MASARU T, SHEIKH A. Fabrication of polymeric biomaterials: a strategy for tissue engineering and medical devices. *Journal of Materials Chemistry B.* 2015; 3: 8224- 8249.
- [30]. TAGHIABADI E, NASRI S, SHAFIEYAN S, et. al. Fabrication and characterization of spongy denuded amniotic membrane based scaffold for tissue engineering. *Cell J.* 2015; 16(4): 476-487.
- [31]. SRIPRIYA R, KUMAR R. Denaturation of human amniotic membrane by a novel process and its characterizations for biomedical applications. *Prog Biomater.* 2016; 5:161-172. <https://doi.org/10.1007/s40204-016-0053-7>.
- [32]. ELKHENANY H, EL DERBY A, ELKODOUS MA, et. al. Applications of the amniotic membrane in tissue engineering and regeneration: the hundred year challenge. *Stem Cell Research & Therapy.* 2022; 13:8. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02684-0>.
- [33]. CHEN YJ, CHUNG MC, JANE YAO CC, et. al. The effects of acellular amniotic membrane matrix on osteogenic differentiation and ERK1/2 signaling in human dental apical papilla cells. *Biomaterials,* 2012; 33: 455-463.

- [34]. JERMAN UD, VERANI P, KREFT ME. Amniotic membrane scaffolds enable the development of tissue-engineered urothelium with molecular and ultrastructural properties comparable to that of native urothelium. *Tissue Engineering: Part C*. 2014; 20(4): 317-327. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2013.0298>.
- [35]. AMENSAG S, MCFETRIDGE PS. Rolling the human amnion to engineer laminated vascular tissues. *Tissue Engineering: Part C*. 2012; 18(11): 903-912. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2012.0119>

Recibido: 12 de julio de 2023

Aceptado: 15 de julio de 2023

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la realización, ni la comunicación del presente trabajo.

CRedit /Conceptualización: Isabel M. Otero Abreu, Adriana Díaz Curbelo. **Curación de datos:** Isabel M. Otero Abreu, Dania Rodríguez Nápoles. **Análisis formal:** Isabel M. Otero Abreu, Dania Rodríguez Nápoles, Adriana Díaz Curbelo. **Adquisición fondos:** Isabel M. Otero Abreu, Dania Rodríguez Nápoles, Adriana Díaz Curbelo. **Investigación:** Isabel M. Otero Abreu, Dania Rodríguez Nápoles, Adriana Díaz Curbelo, Lisandra Morales Álvarez. **Metodología:** Isabel M. Otero Abreu, Adriana Díaz Curbelo. **Administración del proyecto:** Isabel M. Otero Abreu, Adriana Díaz Curbelo. **Supervisión:** Isabel M. Otero Abreu, Adriana Díaz Curbelo. **Validación:** Isabel M. Otero Abreu, Dania Rodríguez Nápoles. **Visualización:** Isabel M. Otero Abreu, Dania Rodríguez Nápoles, Adriana Díaz Curbelo. **Escritura – borrador original:** Isabel M. Otero Abreu, Adriana Díaz Curbelo. **Redacción – revisión y edición:** Adriana Díaz Curbelo, Lisandra Morales Álvarez.