

Perspectiva en Cuba de la medicina regenerativa con membrana amniótica como andamio biológico para la superficie ocular

Perspective in Cuba of Regenerative Medicine with Amniotic Membrane as a Biological Scaffold for the Ocular Surface

Daniel Yulius Mayea Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2317-6888>

Alexeide de la Caridad Castillo Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2075-9295>

Dailenys Peña Millineda² <https://orcid.org/0000-0003-0509-0466>

Yoandra María Castillo Borges¹ <https://orcid.org/0000-0003-4128-5703>

Lainet Lorelys Saavedra Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4048-9720>

¹Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba

²Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Villa Clara.

*Autor para la correspondencia: danielmayea475@gmail.com

RESUMEN

La *medicina regenerativa* contempla cualquier terapia que induzca una renovación de las células y la formación de tejido nuevo, se perfecciona con el avance de la tecnología, las investigaciones y la práctica. Constituye una opción de tratamiento viable para múltiples enfermedades del ser humano. La superficie ocular es una de las áreas anatómicas que se ha beneficiado con su aplicación. El síndrome de insuficiencia de células lúmbicas es un ejemplo con el cual se puede restablecer el daño mediante un trasplante de células madre utilizando membrana amniótica descelularizada como andamio biológico. Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos electrónicas como PubMed, MEDLINE, Google Académico y libros,

con el objeto de identificar artículos relacionados con el tema y actualizar los conocimientos sobre medicina regenerativa con el empleo de andamios biológicos, específicamente la membrana amniótica descelularizada aplicada a la superficie ocular. En Cuba se cuenta con este dispositivo médico de producción nacional y se pretende implementar su uso en el Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer y extenderlo al resto del país.

Palabras clave: medicina regenerativa; andamios biológicos; membrana amniótica; superficie ocular.

ABSTRACT

Regenerative medicine contemplates any therapy that induces a renewal of cells and the formation of new tissue, it is perfected with the advance of technology, research and practice. It constitutes a viable treatment option for multiple human diseases. The ocular surface is one of the anatomical areas that has benefited from its application. Limbic cell failure syndrome is an example where damage can be restored by stem cell transplantation using decellularized amniotic membrane as a biological scaffold. A review of the literature was carried out in electronic databases such as PubMed, MEDLINE, Google Scholar and books, with the purpose of identifying articles related to the subject and updating knowledge on regenerative medicine with the use of biological scaffolds, specifically decellularized amniotic membrane applied to the ocular surface. This medical device of national production is available in Cuba and it is intended to implement its use in the Cuban Institute of Ophthalmology Ramón Pando Ferrer and to extend it to the rest of the country.

Keywords: regenerative medicine; biological scaffolds; amniotic membrane; ocular surface.

Recibido: 12/09/2024

Aceptado: 11/12/2024

Introducción

La *medicina o terapia regenerativa* es el conjunto de técnicas que utiliza el potencial de las células madre o progenitoras para estimular la reparación de tejidos y restaurar la función de órganos dañados. Es un campo interdisciplinario nacido en 1980 que, gracias a los avances tecnológicos ha evolucionado su definición y sus técnicas.⁽¹⁾ Involucra especialidades como la medicina, ingeniería biomédica, biología celular y molecular, genética, ciencias de los materiales, mecatrónica, biofísica, programación, diseño de elementos, desarrollo sustentable, los cuales son solo algunos de los campos de conocimiento necesarios para que los productos de la medicina regenerativa trasciendan.^(2,3)

En oftalmología, permite tratar pacientes afectados de uno o ambos ojos, cuyo daño sea parcial o total. Tal es el caso de la superficie ocular (SO), estructura anatómo-funcional que cuenta con células madre propias, las cuales han despertado el interés de los investigadores en la ingeniería de tejidos. Constituye además una opción terapéutica a explotar antes de solicitar un tejido donante para dar solución al problema presentado.⁽⁴⁾

Métodos

Se realizó una revisión de bases de datos electrónicas como PubMed, MEDLINE, Google Académico y algunos libros, con el objeto de identificar artículos científicos y académicos relacionados con el empleo de medicina regenerativa con andamios biológicos, específicamente la membrana amniótica, en afecciones de la superficie ocular. Las palabras clave empleadas fueron medicina regenerativa, andamios biológicos, membrana amniótica y superficie ocular.

Medicina regenerativa

El término *medicina regenerativa* se refiere a cualquier terapia que contemple la renovación de células y la formación de tejido nuevo utilizando estrategias como la

ingeniería tisular, regeneración tisular, terapia celular, terapia génica e ingeniería biomédica, conceptos que se comentan a continuación.^(2,3,4)

El campo de la ingeniería tisular fue iniciado por Langer y Vacanti y se mencionó en 1987 en la reunión de la Fundación Nacional de Ciencias de Estados Unidos de América, aunque otro registro nombra a Leland Kaiser como la persona que lo introdujo en 1992.⁽⁵⁾ Tiene como fin la construcción de tejidos biológicos artificiales (equivalentes tisulares) para su utilización con fines médicos y se logra mediante la combinación de células, andamios y factores de crecimiento o biomoléculas. El andamio garantiza la organización celular en la forma propia del tejido que se desea regenerar.^(3,6)

La regeneración tisular promueve el crecimiento celular sobre el propio tejido dañado utilizando biomateriales, factores de crecimiento y control específico en la administración de fármacos para alcanzar un desarrollo adecuado del tejido. Por su parte, *la terapia celular*, es un trasplante directo, que puede ser autólogo o alogénico, de células expandidas *in vitro* que pueden provenir de biopsias de tejido especializado o de la diferenciación de células madre. Se considera además como la administración de productos celulares utilizando vías de administración sobre soportes (membrana amniótica o fibrina), inyecciones locales (subconjuntivales o intraglandulares) o incluso, la vía tópica ocular. Un ejemplo son las células madre derivadas de médula ósea que se utilizan en tratamientos de alteraciones oculares.^(7,8)

Las vías de administración empleadas en las alteraciones graves de la superficie ocular se iniciaron con trasplantes sobre soportes de membrana amniótica o fibrina, lo más adecuado, en principio, para la insuficiencia de células límbicas (ICL), pero, intentando usar rutas más fáciles y que eviten el uso del quirófano, se ensayan las inyecciones locales (subconjuntivales o intraglandulares) además, la vía tópica ocular con productos derivados de células y no las células en sí.⁽⁸⁾

En cuanto a la terapia génica, esta se basa en la modificación del material genético (ADN y diferentes tipos de ARN) en las células del tejido de interés para dirigir su comportamiento hacia uno benéfico para la salud. Como parte de la medicina

regenerativa, la ingeniería biomédica se enfoca en el desarrollo de dispositivos para terapia, monitoreo y diagnóstico. Independientemente de si el producto es desarrollado en el mismo organismo o en laboratorio, existen algunos aspectos fundamentales como la fuente celular, el sustrato biocompatible en el que se cultivan y trasplantan las células y, los factores de crecimiento empleados.⁽⁹⁾

Basado en el vertiginoso avance en los conocimientos sobre las células madre, investigadores como el Dr. Camacho Assef, centra la atención en su potencial para formar muchos de los tipos diferentes de células encontradas en el cuerpo y destaca los beneficios de ello en el tratamiento de enfermedades.⁽¹⁰⁾ Estas son capaces de dividirse morfológica y funcionalmente de manera indefinida. Al analizar su origen se dividen en embrionarias y adultas, las primeras tienen la información genética y la capacidad de formar a un individuo completo en cambio, las segundas solo pueden originar ciertos tipos de células especializadas.⁽⁶⁾ Tienen las características de ser indiferenciadas, con un citoplasma primitivo, una vida prolongada, son capaces de replicarse sin fallos, pueden dar lugar a células diferenciadas y se mantienen quiescentes hasta que, por el mecanismo de cicatrización o su puesta en cultivo, se activa su proliferación. Según el potencial de diferenciación, se pueden clasificar en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales.^(9,11,12)

Se reportan a las células madre limbares (CML) y las mesenquimales como fundamentales en la práctica de la medicina regenerativa de la SO, estas últimas se definen como tipo multipotentes, con una gran capacidad de diferenciación e inmunosupresión, se encargan de dar apoyo a las CML y de secretar citoquinas antiinflamatorias y factores de crecimiento, además se ha reportado la seguridad y eficacia de su empleo a nivel ocular pues tienen capacidad para diferenciarse en células epiteliales corneales, queratocitos y células endoteliales.^(9,13,14)

Las CML habitan en las empalizadas de Vogt del limbo esclerocorneal, son las encargadas de regenerar el epitelio corneal, por lo que son la base en las que se sustenta la medicina regenerativa en esta área.^(9,15) Se encuentran en mayor proporción en la córnea superior e inferior. La actividad de la mismas está regida

por factores extrínsecos e intrínsecos que en su conjunto forman un microambiente necesario para su desarrollo y funcionalidad.⁽¹⁵⁾

Andamios

Gracias a la continua investigación sobre el tema y al desarrollo tecnológico de los últimos años, hoy se cuenta con una variedad de materiales y productos naturales que se utilizan como andamios. Se pueden diferenciar por su naturaleza biológica o sintética, composición, forma, tamaño, resistencia y elasticidad. Su matriz extracelular permite la adhesión, diferenciación y proliferación celular mediante la conducción e inducción de sustancias bioactivas.^(3,16)

Para lograr el crecimiento de tejido sobre el andamio, este debe permitir que las células se integren a él, con el propósito de que sobrevivan, proliferen y cumplan con su función celular. Se requiere además que pueda manipularse sin dificultad, que sea de fácil producción, biocompatible y biodegradable. También debe tener propiedades mecánicas consistentes con el sitio anatómico de implantación como ser físicamente resistentes, contar con una microarquitectura para la distribución del estrés, mantener un espacio acorde al tejido en formación y permitir una correcta distribución y flujo de células. Además de permitir el transporte de nutrientes, gases, factores reguladores y no generar un grado significativo de inflamación o toxicidad en la zona de implantación.^(16,17)

En la elaboración de los andamios se pueden utilizar biomateriales biológicos o sintéticos, dicho origen define la clasificación del andamio como producto medicamento de terapia avanzada. El colágeno en forma de gel, colágeno vitrigel, membrana amniótica, estromas descelularizados, lentes de hidrogel y polímeros biodegradables, son algunos de los materiales que se han utilizado en ingeniería de tejidos como andamios, cada grupo con sus ventajas y desventajas, de todos ellos son los polímeros los más utilizados. Existen andamios de nanotubos, nanocables, nanopartículas, nanocristales, nanocápsulas, esféricos, de geles/porosos, de fibras o fibrinas.^(2,3)

Membrana amniótica

Análisis realizados sobre la membrana amniótica (MA) destacan que posee propiedades biofísicas que están muy relacionadas con sus características biomecánicas y con las propiedades de su matriz extracelular, que le confieren un enorme potencial en la ingeniería de tejidos.⁽¹⁸⁾ Contiene células inherentes y factores de crecimiento, por lo que representa un producto natural adecuado para la siembra, proliferación y/o diferenciación de células, listo para usar.^(19,20)

Fenelon y otros⁽¹⁷⁾ describen muchas de las propiedades de la MA que demuestran por qué es considerada un andamio ideal para la ingeniería de tejidos: presenta baja inmunogenicidad, efecto antiinflamatorio, antifibrótico, antimicrobiano, analgésico y antiangiogénico. Presenta múltiples proteínas de matriz extracelular, factores de crecimiento, citocinas; favorece la reepitelización y cicatrización de heridas, constituye una barrera anatómica, su permeabilidad facilita el intercambio de gases, es elástica, flexible y biodegradable. Su uso como terapia no incurre en problemas éticos, sus posibilidades de almacenamiento son variadas, el procesamiento es de bajo costo.

Entre las ventajas de su empleo en la SO están las siguientes: se logra fortalecer la adherencia de las células epiteliales basales, se previene la apoptosis epitelial lo que prolonga la vida media de las células epiteliales progenitoras y mantiene su clonogenicidad, promueve la diferenciación de las células epiteliales no calciformes y la diferenciación de las calciformes cuando se combina con fibroblastos conjuntivales, previene la diferenciación miofibroblástica al suprimir el sistema de señalización del factor de crecimiento tisular beta (TGF- β).^(18,19,20,21,22,23)

Los primeros reportes de su aplicación en la especialidad de oftalmología, datan de 1940, cuando Rotth, la utilizó para reconstruir la superficie conjuntival, aunque los resultados no fueron los esperados.⁽²⁴⁾ El interés de los investigadores en el órgano visual, se debe a que las enfermedades de la córnea representan la quinta causa de ceguera a nivel mundial.⁽²⁵⁾ La Organización Mundial de la Salud reporta que las opacidades corneales afectan al 4 % de la población mundial y son la cuarta causa de ceguera.⁽²⁾

Se reportan más de 15 enfermedades en las que se ha utilizado la MA como la insuficiencia límbica, defectos epiteliales persistentes, pterigión, quemaduras, simbléfaron, queratopatía bullosa, queratopatía en banda, queratitis neurotrófica, úlceras corneales, perforaciones corneales y esclerales, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens–Johnson, conjuntivocalasia, tumores conjuntivales, cicatrices, entre otras.^(19,20,26,27) También se ha utilizado en cirugía refractiva.⁽²⁸⁾ La principal indicación del trasplante de MA son las enfermedades cicatrizantes con pérdida aguda o crónica de las CML; se ha utilizado en forma de injerto, como parche o combinado.⁽²⁶⁾

En los pacientes con ICL, inicialmente se utilizaron trasplantes de tejido limbar. Kenyon y Tseng, en 1989, los primeros en reportar buenos resultados con esta técnica utilizando tejido del ojo sano contralateral. El inconveniente de esta técnica en el caso de los autoinjertos es el riesgo que conlleva para el ojo sano el extraer una muestra relativamente grande de tejido limbar; en el caso de los injertos alogénicos, es la necesidad de inmunosuprimir al receptor durante un mínimo de tres años o incluso más, si se quiere evitar un rechazo inmunológico. Una variación moderna es la denominada técnica de SLET (*simple limbal epithelial transplantation*), que elimina el riesgo del ojo sano contralateral, pero no la necesidad de inmunosupresión si la ICL es bilateral y se debe utilizar material alogénico. Se reconoce como un método seguro con una tasa muy baja de infecciones y rechazo.⁽⁹⁾ La asociación de esta técnica con la membrana amniótica se justifica porque la matriz extracelular de la membrana proporciona un microambiente que favorece los procesos de regeneración tisular, prefiriéndose su uso de forma descelularizada o desvitalizada.^(29,30,31)

Para lograr la mencionada descelularización se describen métodos tanto enzimáticos como químicos: dispasa, ácido etilenediaminetetraacético (EDTA), tripsina/EDTA (T/E), urea, etanol, termolisina, dodecil sulfato de sodio (SDS), ciclos de congelación-descongelación.⁽³²⁾ Con esta variante se logran eliminar los principales componentes celulares inmunogénicos, los antígenos asociados a la membrana y las proteínas solubles, lo que evita el inicio de una respuesta inmune

mediada por células o humoral y la posterior degradación y rechazo después de la implantación clínica. El amnio desepitelizado promueve una mayor proliferación y diferenciación celular, mejor integridad estructural y un crecimiento celular más uniforme en comparación con el formato intacto. Por lo tanto, ha sido preferida para la reconstrucción de la SO. Con la descelularización, la MA queda con menor grosor, pero sin disminuir significativamente la resistencia a la tracción, extensibilidad o elasticidad final.⁽¹⁷⁾ Tal es el desarrollo en la ciencia actual, que la implementación de la terapia basada en células madre, e incluso la utilización de sus derivados con la combinación de andamios biológicos, permite que esta estrategia constituya una opción viable para el tratamiento de afecciones de la SO.^(33,34)

Aplicación de la membrana amniótica descelularizada en Cuba

En La Habana, Cuba, se encuentra el Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN), que cuenta con más de 20 años de experiencia en la aplicación y producción de la MA como apósito. Estos han sido utilizados por algunos hospitales, con muy buenos resultados en cirugía reconstructiva y oftálmica, entre otras. Con ella es posible cubrir áreas extensas, lo cual no es posible con autoinjertos. En los últimos 10 años, el 30 % de la producción de membrana amniótica se ha destinado a procedimientos de oftalmología, sin reportes de reacciones adversas. También se ha evidenciado la disminución del estrés del paciente y los costos hospitalarios.^(33,35)

Con la introducción de la MA descelularizada, proporcionada por el CEADEN, se propone su empleo como andamio en la técnica de SLET para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de ICL unilateral. Con esta acción se espera mejorar la calidad de vida de estos pacientes, disminuir la discapacidad visual y su repercusión en la esfera psicológica, familiar y social. Además, ofrecer alternativas terapéuticas que permitan mejorar la asistencia médica, así como la efectividad de los servicios de salud. Este proyecto comenzará en el Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer y posteriormente se proyecta su generalización al resto de las instituciones oftalmológicas del país, ya que la técnica quirúrgica propuesta puede

ser transferida y utilizada por otros oftalmólogos lo que amplía su impacto y sostenibilidad.

La membrana amniótica descelularizada utilizada como andamio en la práctica de la medicina regenerativa se está convirtiendo en un fuerte aliado de los oftalmólogos para el tratamiento de problemas relacionados con la superficie ocular. Se reportan resultados favorables con su implementación en el restablecimiento de la población de células madres de limbo. Esto permite revitalizar el epitelio corneal con células de estirpe propias del tejido, mejorando la transparencia del mismo o preparando la superficie para un futuro trasplante corneal.

Referencias bibliográficas

1. Ntege EH, Sunami H, Shimizu Y. Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions. *Regen Ther.* 2020;14:136-153. DOI: [10.1016/j.reth.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.01.004)
2. Montalvo Parra MD, Zavala Arcos J, Valdez García J. Ingeniería de tejidos. Córnea quirúrgica. Centro Mexicano de Córnea y Cirugía Refractiva. 2019. Permanyer. Cap 40
3. Guerra Villacis JS, Rachid S, Narváez Muño CP, Torres Arias M. Biopolímeros: Aplicaciones de andamios en medicina regenerativa. 2021;4(3)6-33, 2021 DOI: [10.33262/anatomiadigital.v4i3.1754](https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v4i3.1754)
4. Areces López A, Gámez Pérez A, Vitón Moreno R. Actualidad y perspectivas de la medicina regenerativa en San Cristóbal. Segundo congreso virtual de ciencias básicas biomédicas en Granma, Manzanillo. Cibamanz. 2021. [acceso 02/08/2024]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/view/169>
5. Kaiser NJ, Bellows JA, Kant RJ, Coulombe KLK. Digital Design and Automated Fabrication of Bespoke Collagen Microfiber Scaffolds. *Tissue Eng Part C Methods.*

2019 [acceso 02/08/2024];25(11):687-700. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859695/pdf/ten.tec.2018.0379.pdf>.

6. Cárdenas Díaz T, Capote Cabrera A, Benítez Merino M del C, Noriega Martínez JL, Montero Díaz E, Hormigó Puertas IF. Medicina regenerativa y superficie ocular. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 6 de abril de 2012 [citado 15 de febrero de 2025];25(1). Disponible en:
<https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/97>

7. Flores Hernández F, Flores Valdés MA, Gil Soto RI, Gutierrez Ortega A. Temas de interés en Salud Humana que se están abordando en la unidad de biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco. Guadalajara México: CIATEJ; 2019 [acceso 02/08/2024]. Disponible en:
<https://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1023/659/1/terapia%20celular%202019.pdf>

8. Ocampo Candamil J. Estudios clínicos de terapia con células madre para patología de la superficie ocular [trabajo fin de máster]. [España, Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2022 [acceso 02/08/2024] Disponible en:
<https://uvadoc.uva.es/handle/10324/58669>

9. Rojo Ibañez C. Últimos avances en medicina regenerativa de la superficie ocular [trabajo fin de grado]. [España, Valladolid]: Universidad de Valladolid. 2022 [acceso 02/08/2024] Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/58315>

10. Camacho Assef JA. Terapia celular regenerativa. Retos y perspectivas en la cirrosis hepática. Jornada científica Nacional de Gastroenterología Ciego de Ávila 2024. [acceso 02/03/2024]. Disponible en:
<https://gastroavila2021.sld.cu/index.php/gastroavila2024/2024/paper/viewfile/195/112>

11. Chiaradía P. Córnea y superficie ocular. 1ra ed. Buenos Aires. Journal SA; 2018. Capítulo 34, Déficit de células madre limbares: p. 293-305

12. American Academy of Ophthalmology, Basic and clinical Science Course. San Francisco 2021. Chap 4, Limbal Stem Cell Deficiency In Structural and Exogenous Conditions Associated With Ocular Surface Disorders. In: External Disease and Cornea. p. 92-94.
13. Calonge M, Nieto-Miguel T, de la Mata A, Galindo S, Herreras JM, López-Paniagua M. Goals and challenges of stem cell-based therapy for corneal blindness due to limbal deficiency. *Pharmaceutics*. 2021 [acceso 02/08/2024];13(9):1483. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466237/pdf/pharmaceutics-13-01483.pdf>
14. Calonge M, Pérez I, Galindo S, Nieto-Miguel T, López-Paniagua M, Fernández I, et al. A proof-of-concept clinical trial using mesenchymal stem cells for the treatment of corneal epithelial stem cell deficiency. *Transl. Res*. 2019; 206:18–40. DOI: [10.1016/j.trsl.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.11.003)
15. American Academy of Ophthalmology, Basic and clinical Science Course. San Francisco 2021. Chap 1, Structure and Function of the External Eye and Cornea, in: External Disease and Cornea. p. 3-14
16. Fernández D, Jiménez L. Nuevas tendencias de andamios en los procedimientos regenerativos endodónticos [tesis de especialización de endodoncia]. [Cuidad de Bárbula]: Universidad de Carabobo; 2019. [acceso 02/03/2025]. Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/handle/123456789/8357/dfernandez.pdf?sequence=1>
17. Fénelon M, Catros S, Meyer C, Fricain J-C, Obert L, Auber F, et al. Applications of Human Amniotic Membrane for Tissue Engineering. *Membranes* 2021;11(6):387. DOI: [10.3390/membranes11060387](https://doi.org/10.3390/membranes11060387)
18. Pabón Girón YA. Aproximación computacional vía Geant4 a la esterilización de membranas amnióticas humanas usando radiación ionizante [tesis de maestría]. [Colombia]: Pontificia Universidad Javeriana; 2017 [acceso 04/02/2025]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10554/38500>

19. Barrios Sánchez A. Usos terapéuticos alternativos de la membrana amniótica antes de proceder a su destrucción [trabajo de fin de grado]. [España, Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2020 [acceso 02/08/2024] Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/41906>
20. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea Fundamentals Diagnosis and Management. 5th ed. New York Elsevier; 2022. Cap 147. Indications for and Uses of Amniotic Membrane: p. 1497-99.
21. Mejía Martínez S. Estabilidad, seguridad y viabilidad de la membrana amniótica preservada en eusol-c, en comparación con la preservada en glicerina y la preservada en solución salina. [tesis en opción al título de especialista en epidemiología]. [Medellín]: Instituto de Ciencias de la Salud CES; 2020 [acceso 02/08/2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10946/5059>
22. Ti, Seng-Ei. Tratamiento de pterigión primario y recurrente mediante un trasplante de membrana amniótica/Seng-Ei Ti y Scheffer C. G. Tseng," Catálogo de la Biblioteca CAO, consulta 19 de febrero de 2025, <https://oftalmologos.org.ar/catalogo/items/show/3004>
23. Castillo Sánchez JMB, Durán de la Colina JA, Rodríguez Ares MT. Superficie cular. 1^{ra} ed. España, SEO 2004. Cap 42, Trasplante de Membrana Amniótica. p 401-405
24. De Rothh, A. Reparación plástica de defectos conjuntivales con membranas fetales. Arch Ophthalmol. 1940;23:522-5. DOI: [10.1001/archophth.1940.00860130586](https://doi.org/10.1001/archophth.1940.00860130586)
25. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(12):e1221-e1234. DOI: [10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
26. Güell JL, Morral M, Gris O. Indications for and Uses of Amniotic Membrane: Operating Room En: CORNEA Fundamentals Diagnosis and Management. Mannis MJ, Holland EJ. Five edition. 2022. Ed Elsevier. Cap 148.

27. Mannis MJ, Holland EJ, Cornea Fundamentals Diagnosis and Management. 5th ed. New York Elsevier 2022. Cap 151, Management of Scleral Perforation: p. 1531-1537
28. Cruces Casanueva MM. Membrana amniótica fetal como tratamiento cicatrizante en cirugía refractiva de superficie [trabajo fin de grado en óptica y optometría]. [España, Sevilla]: Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2021 [acceso 02/08/2024]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11441/132683>
29. Salazar Dobrosky M. Utilización de membrana amniótica como apósito biológico en quemaduras y heridas cutáneas. Revista Médica Sinergia. 2022 [acceso 02/08/2024];7(11). DOI: [10.31434/rms.v7i11.912](https://doi.org/10.31434/rms.v7i11.912)
30. Banerjee A, Lindenmair A, Hennerbichler S, Steindorf P, Steinborn R, Kozlov AV, *et al.* Cellular and Site-Specific Mitochondrial Characterization of Vital Human Amniotic Membrane. Cell Transplantation. 2018;27(1):3–11. DOI: [10.1177/0963689717735332](https://doi.org/10.1177/0963689717735332)
31. Salah RA, Elkhenany H, El-Badri N. Scaffold Engineering Using the Amniotic Membrane. In: El-Badri N, editor. Regenerative Medicine and Stem Cell Biology. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 323-46
32. San Luis Verdes A. Ingeniería tisular de la piel y del sistema nervioso: evaluación de nuevos soportes y fuentes de células [tesis doctoral]. [España, La Coruña]: Universidad de La Coruña. 2018 [acceso 02/08/2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2183/20329>
33. Nuutila K, Eriksson E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. Adv Wound Care (New Rochelle). 2021 [acceso 02/08/2024];10(12):685-98 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8568799/pdf/wound.2020.1232.pdf>
34. Fukutake M, Ochiai D, Masuda H, Abe Y, Sato Y, Otani T, *et al.* Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with reduced fibrotic scarring like a fetus. Hum Cell. 2019;32(1):51-63. DOI: [10.1007/s13577-018-0222-1](https://doi.org/10.1007/s13577-018-0222-1)

35. Díaz Curbelo A, Rodríguez Nápoles D, Morales Álvarez L, Otero Abreu IM. Experiencias y perspectivas en el uso de las membranas amnióticas en Cuba. Nucleus. 2024 [acceso 02/08/2024];(74):40-6. Disponible en: <http://nucleus.cubaenergía.cu/index.php/nucleus/article/view/799>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.