



---

**Universidad de Valladolid**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**

# **Grado en Óptica y Optometría**

**MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO**

## **NUEVOS BIOMATERIALES PARA CICATRIZACIÓN CORNEAL: HIDROGELES GelMA**

**Presentado por: Ana Colino Barrón**

**Tutelado por: Patricia Gallego Muñoz**

**Tipo de TFG: Revisión**

**En Valladolid a, 24 de mayo del 2023**

## RESUMEN

**Introducción.** La presencia de tejido cicatricial en la córnea produce una disminución de la transparencia de esta y, si es permanente, puede derivar en pérdida de visión y causar daños irreparables. Aproximadamente 12 millones de personas en el mundo han perdido la visión a consecuencia de problemas corneales. Como una posible solución, se está investigando la aplicación de hidrogeles GelMA en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, gracias a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, moldeabilidad, solubilidad en agua, baja toxicidad, baja inmunogenicidad y por su transparencia.

**Objetivo.** Examinar las propiedades y características de los hidrogeles GelMA para el proceso de cicatrización corneal.

**Material y métodos.** Se realizó una revisión bibliográfica haciendo una búsqueda en Pubmed, Elsevier y Dialnet, siguiendo la pregunta de investigación formulada: *¿Qué son los hidrogeles GelMa y qué aplicaciones tienen en la cicatrización de la córnea?*

**Resultados y discusión.** Se han seleccionado un total de 25 artículos para la revisión, los cuales analizan las propiedades de los hidrogeles GelMA, así como su papel en el proceso de regeneración de heridas corneales. Se constató que GelMA presenta unas propiedades biológicas y ópticas excelentes y unas propiedades mecánicas débiles pero ajustables, siendo un material versátil.

**Conclusiones.** GelMA es un biomaterial con gran potencial en oftalmología, el cual ha evidenciado que puede conseguir una cicatrización óptima de heridas y úlceras corneales evitando el desarrollo de fibrosis.

**Palabras clave.** GelMA, metacrilato de gelatina, hidrogel, cicatrización corneal y córnea.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>8</b>
3.1. Diseño de Investigación.....	8
3.2. Estrategia de identificación de artículos.....	8
3.3. Estrategia de selección de artículos.....	9
3.3.1 Criterios de inclusión.....	9
3.3.2 Criterios de exclusión.....	9
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
4.1. Hallazgos.....	10
4.2. Desarrollo del tema.....	11
4.2.1 Perspectivas de aplicación de los hidrogeles y materiales GelMA para la cicatrización del tejido corneal.....	11
4.2.2 Propiedades biológicas, mecánicas y ópticas del metacrilato de gelatina.....	13
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>18</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>19</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

El globo ocular es un órgano de gran trascendencia en el ser humano, ya que a través de él percibimos la mayor parte de la información que nos rodea. Este está formado por diversas estructuras, entre ellas, la córnea, capa transparente y avascular, la cual se encuentra en la parte más anterior del globo ocular. Posee la función de protección del contenido interno del ojo y actúa como una lente cuando la luz incide en ella, teniendo una gran capacidad refractiva, aproximadamente de dos tercios de la totalidad del ojo.<sup>1,2</sup>

Al ser la parte más externa del globo ocular también es la más expuesta al medio ambiente y a posibles daños como traumatismos, quemaduras, microorganismos... Dichos daños pueden llegar a originar la formación de un tejido cicatricial, el cual disminuye la transparencia de la córnea y, si es permanente, puede derivar en pérdida de visión y causar daños irreparables en la córnea.<sup>1,3</sup> A día de hoy, se estima que aproximadamente 12 millones de personas en el mundo han perdido la visión a consecuencia de enfermedades corneales.<sup>3</sup>

La córnea consta de 5 capas a nivel histológico<sup>1,2</sup>:

1. **Epitelio:** capa más externa en contacto con la película lagrimal, formada por células epiteliales estratificadas que se regeneran gracias al reservorio de células madre del limbo.
2. **Capa de Bowman:** membrana fibrosa, acelular y no regenerativa situada entre epitelio y estroma.
3. **Estroma:** capa formada por queratocitos y rica en colágeno y proteoglicanos, que compone mayoritariamente el grosor de la córnea, en torno al 80-90%.
4. **Membrana Descemet:** membrana basal del endotelio corneal.
5. **Endotelio o epitelio posterior:** monocapa formada por células epiteliales planas que se encuentra en contacto con el humor acuoso.

Cabe destacar, que cada una de las capas de la córnea tiene distintas capacidades de regeneración en el ser humano a la hora de cicatrizar una lesión. Así, por ejemplo, el epitelio se renueva constantemente y es la capa con mayor capacidad de regeneración, en torno a 7 días en condiciones normales. En el

caso de la capa estromal, su regeneración se basa en restaurar la organización del colágeno, ya que las células estromales (queratocitos) se regeneran rápidamente, no obstante, la recuperación de la transparencia normal puede tardar meses e incluso años dependiendo del tipo de daño.<sup>1</sup> Por el contrario, el endotelio no posee capacidad de regeneración, es por ello que sus lesiones se reparan a base de elongación de células adyacentes, lo que puede llegar a ocasionar secuelas más graves como la opacificación de la córnea.<sup>4</sup>

Dependiendo del origen y grado de lesión de la córnea, existen diversos tratamientos para ayudar a dicha regeneración del tejido corneal dañado. Estos empiezan desde la aplicación de antibióticos o esteroides (infecciones), hasta tratamientos más complejos e invasivos como el trasplante a partir de membrana amniótica (quemaduras, úlceras...), trasplante de córnea o queratoplastia que puede ser total o parcial, pegamento corneal (perforaciones) e incluso tratamientos quirúrgicos mediante el uso de cirugía láser como una keratectomía (erosiones, cicatrices...)<sup>5</sup>

Ante un daño corneal grave, la queratoplastia total o parcial es la terapia más utilizada para reparar o sustituir el tejido corneal dañado. Sin embargo, la alta demanda de tejido corneal y la escasez de donantes, hace que se estén desarrollando nuevas alternativas al trasplante.<sup>6,7</sup> Además, un reciente estudio realizado indica que existe una tasa de rechazo del injerto del 3% al 24% en pacientes sometidos a queratoplastias.<sup>7</sup>

En la actualidad, muchos investigadores han centrado su atención en buscar alternativas al trasplante de córnea y al uso de terapias procedentes de donantes como la aplicación de membrana amniótica o sueros autólogos.<sup>6</sup> Se han desarrollado hidrogeles, polímeros hidrófilos con estructura tridimensional, que pueden absorberse o hincharse en una solución acuosa sin disolverse. Estos destacan por tener la capacidad de reparar o sustituir el tejido corneal dañado. Encontramos hidrogeles tanto naturales (colágeno, gelatina, ácido hialurónico, fibroína de seda, ...) como sintéticos (ácido poliláctico, ácido poliglicólico, acetato de polivinilo, ...). En cuanto a características, se sabe que los hidrogeles sintéticos tienen grandes propiedades mecánicas pero baja adhesión celular y, por el contrario, los hidrogeles naturales mejoran el comportamiento celular, evitan reacciones inmunológicas y reducen la toxicidad, pero poseen

inconvenientes como baja resistencia mecánica o degradación estructural descontrolada <sup>5</sup>

Entre los hidrogeles sintéticos encontramos los hidrogeles de metacrilato de gelatina (GelMA), introducidos por primera vez por Van den Bulcke y colaboradores en el año 2000.<sup>8</sup> Los hidrogeles GelMA se obtienen reaccionando anhídrido metacrílico (MA), en presencia en una cantidad menor al 5%, con gelatina y, reticulados en presencia de un fotoiniciador. La gelatina es el producto de la hidrólisis y desnaturalización del colágeno a altas temperaturas.<sup>8</sup>

Los hidrogeles GelMA destacan por sus características de biocompatibilidad, biodegradabilidad, moldeabilidad, solubilidad en agua, baja toxicidad, baja inmunogenicidad y por su transparencia. Además, estos hidrogeles destacan por la capacidad de proporcionar un entorno de vida adecuado para una amplia variedad de células.<sup>8</sup>

Este biomaterial es muy utilizado en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. Entre las aplicaciones de ese hidrogel se incluyen encapsulación celular, ingeniería de tejidos cardíacos y cardiovasculares, ingeniería de huesos, cartílagos y tejidos musculares, ingeniería de tejido corneal, liberación controlada de fármacos y desarrollo de biotintas para impresión 3D.<sup>9</sup>

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Realizar una revisión bibliográfica sobre los nuevos biomateriales para la cicatrización corneal, los hidrogeles GelMA.

### **Objetivos específicos**

- Examinar las perspectivas de aplicación de los hidrogeles y materiales GelMA para la cicatrización del tejido corneal.
- Determinar las propiedades biológicas, mecánicas y ópticas del metacrilato de gelatina.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. Diseño de investigación**

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica que busca recopilar artículos y actualizar información sobre el uso de los biomateriales “hidrogeles GelMa” y sus aplicaciones clínicas, concretamente, en el campo de la cicatrización corneal.

#### **3.2. Estrategia de identificación de artículos**

El trabajo se desarrolló en torno a la siguiente pregunta de investigación: *¿Qué son los hidrogeles GelMa y qué aplicaciones tienen en la cicatrización de la córnea?*

La recopilación de información ha consistido en la búsqueda bibliográfica en bases de datos durante el periodo de febrero a mayo de 2023.

Las bases de datos utilizadas para la realización de este trabajo de revisión fueron Pubmed, Dialnet y Elsevier.

Con el objetivo de garantizar un léxico estructurado, se usaron diferentes palabras clave para la búsqueda de información en bases de datos: “gelatin methacryloyl”, “biomaterials”, “corneal wound healing”, “corneal repair”, “GelMa hydrogels”.

Se utilizó el operador booleano “AND” para permitir la combinación de las palabras clave anteriormente citadas.

#### **3.3. Estrategia de selección de artículos**

Para llevar a cabo la selección de artículos se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos anteriormente citadas. En primer lugar, se analizaron los títulos de los artículos, a continuación, se leyó el resumen y se seleccionaron aquellos estudios relacionados con el tema de la revisión, descartando aquellos considerados no relevantes.

Finalmente, de estos artículos elegidos se realizó una lectura metódica del texto completo, con la finalidad de escoger aquellos que se adaptasen a los objetivos de la revisión bibliográfica.



**3.3.1. Criterios de inclusión**

Han sido seleccionados aquellos artículos que se adapten al tema y objetivos de la revisión, con una antigüedad máxima de 10 años. Así mismo, se han incluido artículos o estudios de acceso gratuito o accesibles a través de la plataforma de la UVA, escritos tanto en inglés como en español.

**3.3.2. Criterios de exclusión**

Han sido descartados aquellos artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente descritos, así como aquellos que requieran de algún tipo de suscripción.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Hallazgos

Tras la búsqueda realizada en las bases de datos citadas anteriormente y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se hallaron un total de 3.757 artículos. Posteriormente, se procedió a realizar un cribado de los artículos mediante la lectura del título, seguidamente del resumen y finalmente del artículo completo, seleccionando un total de 25 artículos para esta revisión y descartando 3.732 artículos que no eran adecuados con los objetivos del trabajo. Se detalla a continuación dicho proceso:

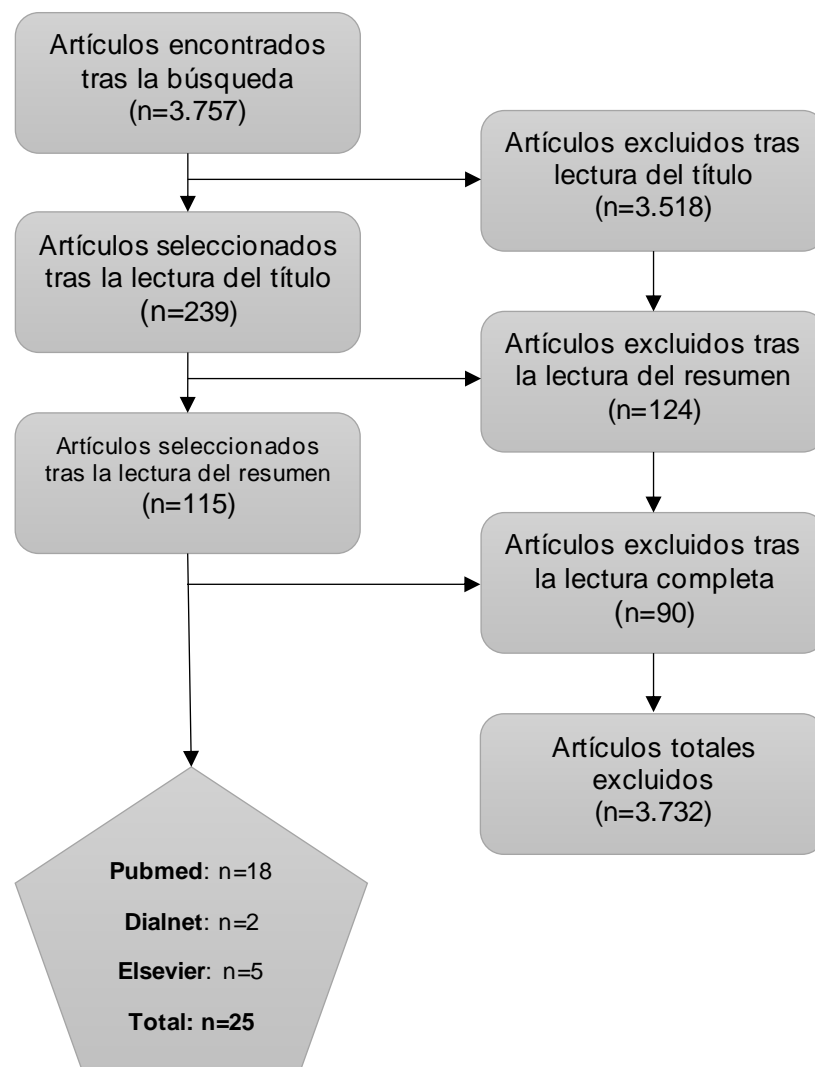


Figura 1. Diagrama de flujo

## 4.2. Desarrollo del tema

### 4.2.1. *Perspectivas de aplicación de los hidrogeles y materiales GelMA para la cicatrización del tejido corneal.*

La cicatrización del tejido corneal tras una lesión puede resultar un proceso complejo que puede derivar en regeneración o fibrosis dependiendo de varios factores como son la edad, el sexo, antecedentes personales y familiares, así como el origen de la lesión. La opacidad de la córnea es una enfermedad fibrótica que puede ser desarrollada como consecuencia de traumatismos, infecciones, inflamación o incluso, trastornos genéticos, y que llega a causar ceguera en millones de personas cada año.<sup>10,11</sup>

La regeneración del tejido corneal implica una compleja cascada de eventos que tiene como meta reparar lo más breve posible el tejido dañado.<sup>12</sup> En este proceso van a intervenir varios elementos de la matriz extracelular (fibronectina, colágeno y proteoglicanos), y los queratocitos, los cuales una vez producido el daño y, dependiendo del tipo de lesión, se diferenciarán en fenotipos activos, fibroblastos y/o miofibroblastos, que se encargarán de la reparación del estroma corneal para posteriormente desdiferenciarse nuevamente hacia el fenotipo original. Es por ello por lo que, la homeostasis corneal y la reparación del tejido dependerá en gran parte de la matriz extracelular (MEC), moléculas bioactivas y de las respuestas celulares a la lesión o patología ocular.<sup>10,11</sup>

También van a ser de vital importancia la membrana basal epitelial y la membrana Descemet, que van a influir en la forma de cicatrizar dependiendo de si se regeneran o no con normalidad. Si se restauran las membranas basales, las moléculas de señalización que conducen a la diferenciación hacia fenotipo miofibroblástico, como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), dejarán de tener acceso hacia el estroma evitando el excesivo desarrollo de miofibroblastos. La excesiva diferenciación de este tipo celular da lugar a la síntesis de una MEC desorganizada que conduce al desarrollo de opacidad corneal con la consiguiente pérdida de transparencia.<sup>11</sup>

Debido a las limitaciones regenerativas que tiene el cuerpo humano y para ayudar al dificultoso proceso que puede suponer la cicatrización de heridas de la córnea tanto a nivel epitelial como estromal y endotelial, en los últimos años se ha investigado sobre la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos, lo que ha permitido avanzar y evolucionar en el desarrollo de biomateriales.<sup>13</sup> Como se mencionó anteriormente, los biomateriales son polímeros destinados a combinarse con células humanas, dando lugar a hidrogeles o andamios (estructura tridimensional) capaces de promover la regeneración tisular.<sup>14</sup> Un andamio ideal debe imitar las condiciones y estructuras corneales, así como poseer una buena biocompatibilidad, biodegradación, dureza mecánica adecuada, alta transparencia y garantizar una durabilidad adecuada.<sup>15,16,17</sup> Dicho andamio debe permitir que las células específicas del tejido se adhieran a él, migren, proliferen y se diferencien, sintetizando así su propia MEC y, por tanto, promoviendo la regeneración del tejido.<sup>17,18</sup>

Existen diversos hidrogeles tanto naturales como sintéticos que por sus características son utilizados en el campo de la oftalmología, debido a que crean las condiciones más idóneas para procesos de regeneración corneal, entre ellos destacan: quitosano, colágeno, ácido hialurónico, gelatina, fibroína de seda, sebacato de poliglicerol (PGS), córnea descelularizada, metacrilato de gelatina (GelMA), etc.<sup>19</sup>

Los hidrogeles basados en metacrilato de gelatina tienen unas características biofuncionales excelentes, siendo capaces de promover la adhesión y proliferación de las células corneales, imitando a la MEC nativa. Asimismo, se trata de un material químicamente simple de sintetizar y con gran versatilidad, pudiendo mejorar su estructura y propiedades mecánicas mediante la personalización del proceso de síntesis o la adición de otros biomateriales.<sup>19,20</sup>

Se estima que los hidrogeles basados en GelMA tienen la capacidad de fomentar el crecimiento de los queratocitos dando lugar a una buena transparencia y estabilidad, lo que puede convertirlos en excelentes materiales para la regeneración de lesiones del estroma.<sup>19</sup>

Asimismo, un estudio realizado con ratas ha demostrado que el hidrogel GelMA a parte de destacar en el campo de la ingeniería de tejidos, podría tener un papel importante como material auxiliar tras queratoplastias. En este estudio se determinó que las células inflamatorias en las córneas de ratas trasplantadas con GelMA se redujeron significativamente, por lo tanto, la aplicación del hidrogel mejoraría el proceso de reparación corneal al inhibir la inflamación del estroma.<sup>7</sup>

#### *4.2.2. Propiedades biológicas, mecánicas y ópticas del metacrilato de gelatina.*

##### **Propiedades biológicas**

Los hidrogeles GelMA deben presentar una serie de características para ser compatibles con las células de los tejidos del ser humano y desempeñar adecuadamente su función.

La capacidad del hidrogel para unirse con las células corneales es fundamental para la supervivencia y funcionamiento del tejido a regenerar. Han sido varios los estudios que se han encargado de analizar la **adhesión y proliferación celular** del material GelMA con distintos tipos de células humanas como condrocitos, queratinocitos<sup>21</sup>, células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)<sup>22</sup>, fibroblastos, mioblastos y células madre mesenquimales (MSC), todas ellas mostraron una alta viabilidad celular (> 80 %), encapsuladas en hidrogeles GelMA o cultivadas en su superficie.<sup>23</sup> En lo que respecta a la córnea, un estudio ha conseguido aislar queratocitos del estroma corneal humano y cultivarlos en GelMA con buenos resultados.<sup>19,24</sup> No obstante, la mayor parte de estudios centran sus análisis en córneas animales *in vivo*, donde se ha evidenciado sus excelentes propiedades en términos biológicos, teniendo una buena adherencia y fomentando el proceso de regeneración tisular.<sup>7,25</sup> Cabe destacar, que la concentración de GelMA desempeña también un papel importante, así, por ejemplo, GelMA al 7% presenta una mayor adhesión y cantidad de células vivas en tejido corneal animal de ratas (> 90 %) que GelMA al 30%, por lo que a menor concentración de

GelMA existe una mayor tasa de adhesión y supervivencia celular. Esto puede deberse a que los hidrogeles con menor concentración de GelMA presentan un tamaño de poro más grande y una mayor porosidad, lo que favorece el transporte de nutrientes, metabolitos y moléculas de señalización celular.<sup>25</sup>

Por otro lado, es importante valorar el **grado de hinchamiento** de un hidrogel, ya que se trata de un indicador que mide la cantidad de agua absorbida por el hidrogel. La capacidad de hinchamiento va a tener efectos directos sobre la retención de nutrientes en un hidrogel y la liberación de desechos de las células fuera de un hidrogel.<sup>26</sup> En el caso del hidrogel GelMA, presenta una buena capacidad de absorción de agua, siendo comparable a la proporción de agua presente en el estroma corneal (aproximadamente 78%), pudiendo aumentar su capacidad de hinchamiento a menor concentración de metacrilato de gelatina.<sup>25,26</sup>

Otro aspecto para tener en cuenta es la **degradación** del hidrogel. Esta se puede describir como la ruptura de los enlaces cruzados del polímero de un hidrogel por hidrólisis, causado por varias enzimas secretadas por las células, lo cual permite la creación de la nueva matriz extracelular y crecimiento del tejido.<sup>26</sup> Los hidrogeles GelMA se degradan de una forma constante y uniforme, siendo más lenta cuanto mayor es la concentración de GelMA. Es necesario subrayar, que concentraciones elevadas de GelMA favorecen una mejor degradación, pero, por el contrario, son más densos y menos porosos, por lo que favorecen en menor medida la proliferación celular.<sup>25,26,27</sup>

Finalmente, la **biocompatibilidad** se define como la capacidad del hidrogel para desarrollar su función sin desatar respuestas inflamatorias e inmunológicas en el cuerpo. Los hidrogeles GelMA han demostrado ser totalmente biocompatibles al ser capaces de promover la adhesión y viabilidad de células sin dar lugar a una reacción citotóxica o una respuesta inflamatoria exagerada.<sup>23,28</sup>

### **Propiedades mecánicas**

Un hidrogel ideal debe presentar unas características estructurales similares a la córnea nativa, teniendo la capacidad de resistir tanto la tracción como la compresión, con el fin de proporcionar la suficiente estimulación biomecánica para las células envueltas tridimensionalmente, lo que contribuye al éxito de la proliferación celular y reparación tisular.<sup>29</sup>

Para medir la resistencia mecánica del hidrogel GelMA se llevan a cabo pruebas de compresión. Los resultados obtenidos en diferentes estudios reflejan que los hidrogeles basados en metacrilato de gelatina no son lo suficientemente fuertes en términos de propiedades mecánicas, por lo tanto, no pueden alcanzar completamente los valores de módulo de la córnea nativa. Sin embargo, los hidrogeles GelMA poseen propiedades mecánicas ajustables que pueden mejorar sus características en este aspecto, modificando los tiempos de reticulación, el grado de metacrilación, la concentración de GelMA o incluso, combinándolos con otros polímeros.<sup>7,8,19</sup>

Es por ello por lo que, si se aumenta la concentración de GelMA, se obtiene un incremento de la resistencia mecánica y rigidez de este. Esto es debido en cierta parte a que el polímero tiene menos capacidad de hinchamiento y aumenta su densidad, lo que le hace más resistente a la compresión.<sup>30</sup>

Otra forma de aumentar la resistencia de GelMA, es la combinación con otros polímeros. Se ha demostrado recientemente que la composición química del metacrilato de gelatina se puede modificar, dando lugar a hidrogeles híbridos mediante la introducción de otros polímeros como, por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (pHEMA)<sup>31</sup>, refuerzo con microfibras, goma Gellan, ácido hialurónico, dextrano, heparina, elastina y fibroína de seda, cuya fusión con GelMA va a mejorar las propiedades mecánicas finales del polímero, así como su resistencia a la compresión y tracción.<sup>32</sup>

### **Propiedades ópticas**

La transparencia de la córnea es su propiedad más importante, ya que es donde la luz se refracta sobre el cristalino y se focaliza en retina.<sup>31</sup> Es por ello que, la transparencia es uno de los factores más significativos en la regeneración del tejido corneal y, debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar un hidrogel.<sup>24</sup>

La transmitancia de luz del hidrogel GelMA para concentraciones de 7, 10, 15 y 30% es aproximadamente de 87.53, 83.43, 76.72 y 66.35% respectivamente. Por tanto, estos datos demuestran que la transparencia del metacrilato de gelatina disminuye con el aumento de la concentración de este. De igual modo, se evidencia que la transparencia de GelMA a bajas concentraciones se asemeja al de la córnea nativa, siendo la transmitancia de luz del estroma corneal sano en torno al 90%.<sup>25</sup> Además, se ha documentado que el índice de refracción de GelMA es de 1,387, el cual se encuentra muy cerca del índice de refracción de la córnea humana (1,376).<sup>24</sup>

Cabe destacar, que el metacrilato de gelatina puede afectar a la transmitancia de luz con el paso de varios días, cuando el hidrogel comienza su degradación, no obstante, continúa manteniendo una transparencia aceptable y adecuada.<sup>24</sup>



## 5. DISCUSIÓN

Cuando se produce un daño o lesión en córnea se inicia un proceso de cicatrización que dependiendo de cómo sea la afección, puede dar lugar a una regeneración adecuada de la herida o, por el contrario, desencadenar una serie de eventos que generan fibrosis y una disminución de transparencia, que en muchos casos desemboca en ceguera.

En los últimos años se ha despertado un gran interés en el campo de la medicina regenerativa por los hidrogeles. El hidrogel GelMA ha surgido como un potencial andamio para la ingeniería tisular, un polímero que tiene como objetivo principal fomentar y contribuir a una cicatrización óptima.

Se ha evidenciado por los distintos artículos analizados en la revisión, que GelMA no solo es capaz de fomentar la proliferación celular de tejido corneal de forma estable sin dar lugar a reacciones inflamatorias, sino también de ser un material muy versátil, capaz de ajustar en gran medida sus propiedades mecánicas y resistencia a deseo del investigador, e incluso sus cualidades biológicas y ópticas. En todo lo citado anteriormente, desempeña un papel fundamental la concentración de GelMA, a menor concentración mejoran sus propiedades biológicas y ópticas en detrimento de su resistencia mecánica, y con aumento de la concentración ocurre lo contrario. Por ello, se pone de manifiesto la necesidad de encontrar un equilibrio en este aspecto, ya sea buscando una concentración de GelMA que sea proporcionada, modificando su proceso de síntesis o adicionando otros polímeros que enriquezcan sus puntos más débiles.

Por todo ello, se puede afirmar que el hidrogel GelMA es un excelente hidrogel en lo que respecta al campo oftalmológico, capaz de facilitar la regeneración corneal y que actúa especialmente bien en capas de la córnea como el estroma, al generar un entorno ideal para el crecimiento de queratocitos.

No obstante, se trata de un biomaterial con algunas limitaciones y que se encuentra en desarrollo, del cual no se han realizado estudios clínicos experimentales con humanos y aun no son aplicables en campos de medicina oftalmológica de forma segura.

## 6. CONCLUSIONES

La fibrosis corneal puede ser desarrollada por múltiples factores y consiste en la disminución de la transparencia de la córnea, pudiendo disminuir la agudeza visual del individuo e incluso conducir a la ceguera. El abordaje de la fibrosis corneal por los profesionales de la salud puede resultar en ocasiones dificultoso, por lo que se requiere de nuevos enfoques y técnicas.

Para tratar de reducir las secuelas del proceso de cicatrización corneal y mejorar su evolución, se está implementando en diversos estudios el metacrilato de gelatina (GelMA), un biomaterial fácil de sintetizar que ha demostrado ser compatible con tejidos biológicos, fomentar la proliferación celular, tener una resistencia mecánica débil pero ajustable y una transparencia similar a la córnea, cuyas propiedades pueden cambiar en función de la concentración de GelMA, del proceso de polimerización o mediante la adición de otros biomateriales, lo que le convierte en uno de los hidrogeles más polivalentes.

GelMA constituye un biomaterial con gran potencial en oftalmología, pudiéndose utilizar como ingeniería de tejidos para la regeneración tisular de heridas corneales o como material complementario de diversos tratamientos oftalmológicos para mejorar su evolución, y el cual ha evidenciado que puede conseguir una cicatrización óptima de heridas y úlceras corneales inhibiendo el desarrollo de fibrosis, que una vez desarrollada puede ser difícil recuperar la transparencia normal de la córnea.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, Eming SA. Wound-healing studies in cornea and skin: Parallels, differences and opportunities. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18061257>
2. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2015;49:1–16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946215000488>
3. Tang Q, Lu B, He J, Chen X, Fu Q, Han H, et al. Exosomes-loaded thermosensitive hydrogels for corneal epithelium and stroma regeneration. *Biomaterials* [Internet]. 2022;280(121320):121320. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121320>
4. Velarde Rodríguez JI. Seguimiento de la poligonalidad del endotelio corneal a los 6 meses de traumatismo ocular por airbag. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología* [Internet]. 2000 [citado el 18 de marzo de 2023];(11):7–9. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=22450127>
5. Hancox Z, Heidari Keshel S, Yousaf S, Saeinasab M, Shahbazi M-A, Sefat F. The progress in corneal translational medicine. *Biomater Sci* [Internet]. 2020;8(23):6469–504. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/d0bm01209b>
6. Ahearn M, Fernández-Pérez J, Masterton S, Madden PW, Bhattacharjee P. Designing scaffolds for corneal regeneration. *Adv Funct Mater* [Internet]. 2020;30(44):1908996. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adfm.201908996>
7. Chen Y, Dong L, Kong B, Huang Y, Zhong S, Connon C, et al. Effects of gelatin methacrylate hydrogel on corneal repair and regeneration in rats. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2021;10(14):25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/tvst.10.14.25>
8. Xiao S, Zhao T, Wang J, Wang C, Du J, Ying L, et al. Gelatin methacrylate (GelMA)-based hydrogels for cell transplantation: An effective strategy for tissue engineering. *Stem Cell Rev* [Internet]. 2019;15(5):664–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-019-09893-4>
9. Piao Y, You H, Xu T, Bei H-P, Piwko IZ, Kwan YY, et al. Biomedical applications of gelatin methacryloyl hydrogels. *Engineered Regeneration* [Internet]. 2021;2:47–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.engreg.2021.03.002>
10. Yeung V, Boychev N, Farhat W, Ntentakis DP, Hutcheon AEK, Ross AE, et al. Extracellular vesicles in corneal fibrosis/scarring. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(11):5921. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23115921>
11. Wilson SE. Corneal wound healing. *Exp Eye Res* [Internet]. 2020;197(108089):108089. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2020.108089>

12. de Oliveira RC, Wilson SE. Fibrocytes, wound healing, and corneal fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2020;61(2):28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.61.2.28>
13. Son YJ, Tse JW, Zhou Y, Mao W, Yim EKF, Yoo HS. Biomaterials and controlled release strategy for epithelial wound healing. *Biomater Sci* [Internet]. 2019;7(11):4444–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/c9bm00456d>
14. Rodríguez-Fontán F, Pascual-Garrido C. Hidrogeles de polimerización in situ para la regeneración de cartílago articular. [In-situ-forming hydrogels for articular cartilage repair]. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* [Internet]. 2019;84(3):296–308. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2019.84.3.956>
15. Li S, Ma X, Zhang Y, Qu Y, Wang L, Ye L. Applications of hydrogel materials in different types of corneal wounds. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2023.02.005>
16. Chen Z, You J, Liu X, Cooper S, Hodge C, Sutton G, et al. Biomaterials for corneal bioengineering. *Biomed Mater* [Internet]. 2018;13(3):032002. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1748-605X/aa92d2>
17. Puertas Bartolomé M. Bioinspired functional polymers for regenerative medicine: contribution of biomimetic approaches to tissue engineering challenges. Universidad de Valladolid; 2020. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/42730>
18. Tsai I-L, Hsu C-C, Hung K-H, Chang C-W, Cheng Y-H. Applications of biomaterials in corneal wound healing. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2015;78(4):212–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2014.09.011>
19. Su G, Li G, Wang W, Xu L. Application prospect and preliminary exploration of GelMA in corneal stroma regeneration. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2022;14(19):4227. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/polym14194227>
20. Yue K, Trujillo-de Santiago G, Alvarez MM, Tamayol A, Annabi N, Khademhosseini A. Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials* [Internet]. 2015;73:254–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.045>
21. Zhao X, Lang Q, Yildirimer L, Lin ZY, Cui W, Annabi N, et al. Photocrosslinkable gelatin hydrogel for epidermal tissue engineering. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2016;5(1):108–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adhm.201500005>
22. Nichol JW, Koshy ST, Bae H, Hwang CM, Yamanlar S, Khademhosseini A. Cell-laden microengineered gelatin methacrylate hydrogels. *Biomaterials* [Internet]. 2010;31(21):5536–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.064>
23. Arguchinskaya NV, Isaeva EV, Kisel AA, Beketov EE, Lagoda TS, Baranovskii DS, et al. Properties and printability of the synthesized hydrogel based on GelMA. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(3):2121. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032121>

24. Mahdavi SS, Abdekhodaie MJ, Kumar H, Mashayekhan S, Baradaran-Rafii A, Kim K. Stereolithography 3D bioprinting method for fabrication of human corneal stroma equivalent. *Ann Biomed Eng* [Internet]. 2020;48(7):1955–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-020-02537-6>
25. Yan Y, Cao Y, Cheng R, Shen Z, Zhao Y, Zhang Y, et al. Preparation and in vitro characterization of gelatin methacrylate for corneal tissue engineering. *Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2022;19(1):59–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13770-021-00393-6>
26. Krishnamoorthy S, Noorani B, Xu C. Effects of encapsulated cells on the physical-mechanical properties and microstructure of gelatin methacrylate hydrogels. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(20):5061. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20205061>
27. Miri AK, Hosseinabadi HG, Cecen B, Hassan S, Zhang YS. Permeability mapping of gelatin methacryloyl hydrogels. *Acta Biomater* [Internet]. 2018;77:38–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.006>
28. Wang Z, Tian Z, Menard F, Kim K. Comparative study of gelatin methacrylate hydrogels from different sources for biofabrication applications. *Biofabrication* [Internet]. 2017;9(4):044101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/aa83cf>
29. Sang S, Yan Y, Shen Z, Cao Y, Duan Q, He M, et al. Photo-crosslinked hydrogels for tissue engineering of corneal epithelium. *Exp Eye Res* [Internet]. 2022;218(109027):109027. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2022.109027>
30. Li M, Wei R, Liu C, Fang H, Yang W, Wang Y, et al. A “T.E.S.T.” hydrogel bioadhesive assisted by corneal cross-linking for in situ sutureless corneal repair. *Bioact Mater* [Internet]. 2023;25:333–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.006>
31. Kilic Bektas C, Hasirci V. Cell loaded 3D bioprinted GelMA hydrogels for corneal stroma engineering. *Biomater Sci* [Internet]. 2019;8(1):438–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/c9bm01236b>
32. Farasatkia A, Kharaziha M, Ashrafizadeh F, Salehi S. Transparent silk/gelatin methacrylate (GelMA) fibrillar film for corneal regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2021;120(111744):111744. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2020.111744>