



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE INGENIERIAS INDUSTRIALES

Grado en Ingeniería Biomédica

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CARACTERIZACIÓN NUMÉRICA DE MATERIAL IMPRESO EN 3D PARA TEJIDO ARTERIAL

Autora:

Irene Sanz Gordaliza

Tutor:

Eduardo Soudah Prieto

Curso 2024-2025

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor Eduardo Soudah, por darme la oportunidad de hacer este TFG asociado a prácticas internacionales. También a Michele Conti y Franca Scocozza por acogerme en su laboratorio y haberme enseñado tanto.

A las amigas que conocí hace 4 años, sin las cuales este camino habría sido muy distinto, y por las que estaré siempre agradecida. Sin vosotras esto no habría sido posible.

A mis padres y a mi hermana, por ser siempre mi apoyo incondicional, por impulsarme siempre a mejorar y apoyarme cuando las cosas no salen bien. Vuestra confianza en mí ha hecho que yo haya conseguido ser ingeniera biomédica.

Resumen

Este Trabajo de Fin de Grado se centra en el comportamiento mecánico de hidrogeles impresos en 3D con el objetivo de evaluar su potencial como sustitutos vasculares. Para ello se realizaron ensayos de compresión confinada y tracción uniaxial en el laboratorio de la Università degli studi di Pavia. Tras la caracterización experimental, se desarrolló en Abaqus un modelo de elementos finitos que incorporó el modelo constitutivo hiperelástico de Ogden para materiales isotrópicos, con el objetivo de reproducir en los resultados obtenidos. Se compararon los resultados numéricos con los experimentales para validar la simulación. Con estos modelos se puede estudiar la relevancia de los hidrogeles en el campo de la ingeniería biomédica y sientan las bases para futuros modelos numéricos que incluyan una caracterización más detallada de estos materiales.

Palabras clave

Hidrogeles, impresión 3D, sustitutos vasculares, compresión confinada, tracción uniaxial, Abaqus, elementos finitos, modelo hiperelástico, Ogden, elementos finitos

Abstract

This thesis focuses on the mechanical behavior of 3D-printed hydrogels with the aim of evaluating their potential as vascular substitutes. Confined compression and uniaxial tensile tests were performed in the laboratory of the Università degli studi di Pavia. A computational model was subsequently developed using the finite element program Abaqus, implementing Ogden's hyperelastic constitutive model for isotropic materials. Numerical results were compared with experimental results in order to validate the simulation. These models can be used to study the relevance of hydrogels in the field of biomedical engineering and lay the groundwork for future numerical models that include more detailed characterization of these materials.

Key words

Hydrogels, 3D printing, vascular substitutes, confined compression, uniaxial tension, Abaqus, finite elements, hyperelastic model, Ogden, finite elements

Índice general

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación del estudio	2
1.2 Objetivos generales y específicos	3
1.3 Estructura del documento	3

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 Introducción	6
2.2 Caracterización mecánica de hidrogeles.....	7
2.3 Modelado numérico de hidrogeles.....	9
2.4 Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles.....	12

3. FUNDAMENTOS ANATÓMICOS Y BIOMECÁNICOS

3.1 Introducción	19
3.2 Anatomía y fisiología de la arteria aorta.....	19
3.3 Necesidad clínica de sustitutos aórticos enfermedades asociadas.....	21
3.4 Comportamiento mecánico de la aorta	23
3.5 Criterios de diseño biomecánico para sustitutos.....	25

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Materiales impresos en 3D utilizados	27
4.2 Ensayos experimentales tracción y compresión	32

5. RESULTADOS

5.1 Resultados experimentales	40
5.2 Desarrollo del modelo experimental	43
5.3 Introducción a Abaqus y planteamiento del modelo numérico	45
5.4 Desarrollo y resultados del modelo numérico	46
5.5 Comparación del modelo experimental y numérico	61
5.6 Discusión crítica	64
6. CONCLUSIÓN	
6.1 Conclusiones generales.....	67
6.2 Limitaciones del estudio y propuesta de mejora	67
6.3 Posibles aplicaciones clínicas futuras.....	69

Índice de figuras

Figura 1. Ilustración esquemática del movimiento del agua y la presión de poro durante la deformación poroelástica. Fuente: extraído de [8].	12
Figura 2. Especializaciones regionales de la vasculatura. Fuente: extraído de [11].	19
Figura 3. La pared de los vasos sanguíneos se compone de tres capas principales: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. El grosor y la composición de cada capa varían según el tipo de vaso (vena o arteria) y su diámetro. Fuente: extraído de [1].	19
Figura 4. Propiedad de anisotropía en un vaso sanguíneo. Fuente: extraído de [12].	22
Figura 5. Propiedades de relajación de tensión, fluencia e histéresis respectivamente. Fuente: extraído de [15].	23
Figura 6. Fuerzas fisiológicas que actúan sobre los vasos sanguíneos. Fuente: extraído de [1].	23
Figura 7. Tubos de ensayo con la mezcla y la centrifugadora. Fuente: elaboración propia.	27
Figura 8. A la izquierda la aguja con el compuesto. A la derecha la impresora 3D. Fuente: elaboración propia.	27
Figura 9. Diferentes fotografías de las muestras de hidrogeles. Fuente: elaboración propia.	31
Figura 10. Esquema de las distintas pruebas mecánicas. Fuente: extraído de [1].	32
Figura 11. a tensión; b compresión; c compresión confinada. Fuente: extraído de [10].	33
Figura 12. Pieza de compresión diseñada en AutoCAD. Fuente: elaboración propia.	34
Figura 13. Montaje de la prueba de compresión. Fuente: elaboración propia.	34
Figura 14. A la izquierda la pieza impresa colocada en la máquina, a la derecha el montaje completo con las barras y el hidrogel en medio. Fuente: elaboración propia.	34
Figura 15. Máquina MTS. Fuente: elaboración propia.	35
Figura 16. Diferentes fotografías de la prueba de compresión donde se observa la evolución de la muestra conforme pasa el tiempo, de su estructura original hasta el aplastamiento. Fuente: elaboración propia.	36
Figura 17. Gráfica que aparece por pantalla donde se ve el pico que indica la rotura de la muestra. Fuente: elaboración propia.	36
Figura 18. Diferentes fotografías de la prueba de tracción donde se observa la evolución de la muestra conforme pasa el tiempo, de su estructura original hasta su rotura. Fuente: elaboración propia.	37
Figura 19. Curvas de porcentaje de compresión en función de la fuerza aplicada para las 22 muestras útiles divididas en 4 lotes. Fuente: elaboración propia.	39
Figura 20. Recubrimiento en las muestras de hidrogeles. Fuente: elaboración propia.	40

Figura 21. Curvas de desplazamiento en función de la fuerza en las pruebas de deformación con tracción para las 10 muestras útiles divididas en 3 lotes. Fuente: elaboración propia.....	41
Figura 22. Ensamblaje del modelo de compresión. Fuente: elaboración propia.	48
Figura 23. Ensamblaje del modelo de compresión vista inferior a la izquierda y superior a la derecha. Fuente: elaboración propia.....	49
Figura 24. Interacciones del modelo de compresión. Fuente: elaboración propia.	50
Figura 25. A la izquierda el mallado del confinamiento, a la derecha el mallado de la placa. Fuente: elaboración propia.	52
Figura 26. Mallado del cilindro de hidrogel. Fuente: elaboración propia.....	52
Figura 27. Mallado completo del modelo de compresión confinada. Fuente: elaboración propia.....	53
Figura 29. Comparativa del modelo antes de la simulación y después, con el hidrogel comprimido. Fuente: elaboración propia.	54
Figura 28. Comparativa del modelo antes de la simulación y después, con el hidrogel comprimido. Fuente: elaboración propia.	54
Figura 30. Modelo de tracción. Fuente: elaboración propia.	56
Figura 31. Interacciones del hidrogel con ambos tubos de confinamiento para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.....	57
Figura 32. Mallado del tubo de hidrogel. Fuente: elaboración propia.	58
Figura 33. Mallado del tubo de confinamiento. Fuente: elaboración propia.	58
Figura 34. Mallado completo del modelo de tracción. Fuente: elaboración propia.	59
Figura 35. Comparativa del modelo antes de la simulación y después, con el hidrogel estirado. Fuente: elaboración propia.	59
Figura 36. Hidrogel tras la simulación de tracción. Fuente: elaboración propia.	60
Figura 37. Comparación de la gráfica experimental y la obtenida con Abaqus para la prueba de compresión confinada. Fuente: elaboración propia.	61
Figura 38. Comparación de la gráfica experimental y la obtenida con Abaqus para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.	62
Figura 39. Comparación de la primera parte de la gráfica experimental y la obtenida con Abaqus para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.....	63

Índice de tablas

Tabla 1. Propiedades para el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular. Fuente: extraído de [9].	9
Tabla 2. Medidas de las 25 muestras de hidrogeles usadas en las pruebas de compresión. La muestra 6 y la muestra 20 se rompieron por lo que no tienen datos. En los demás casos de celdas vacías es porque no se tomaron dichas medidas. Fuente: elaboración propia.	29
Tabla 3. Medidas de las 10 muestras de hidrogeles usadas en las pruebas de tracción. Fuente: elaboración propia.	30
Tabla 4. Coeficientes de Ogden orden 2 para compresión. Fuente: elaboración propia. ..	43
Tabla 5. Coeficientes de Ogden orden 2 para tracción. Fuente: elaboración propia.	43
Tabla 6. Coeficientes de Ogden orden 2 para compresión implementados en Abaqus. Fuente: elaboración propia.	48
Tabla 7. Coeficientes de Ogden orden 2 implementados en Abaqus para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.	56

Capítulo 1

Introducción

- 1.1 Justificación del estudio
- 1.2 Objetivos generales y específicos
- 1.3 Estructura del documento

1.1 Justificación del estudio

Existe una necesidad creciente de desarrollar nuevos materiales capaces de responder a las demandas clínicas en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En muchas patologías vasculares, como la aterosclerosis, es necesario reemplazar por completo el tejido afectado. Para los grandes vasos suelen emplearse prótesis sintéticas, como las de PET o PTFE, mientras que en vasos de menor calibre se recurren habitualmente a autoinjertos. Sin embargo, los vasos autólogos presentan limitaciones importantes, como la morbilidad en la zona donante, la disponibilidad reducida y la necesidad de una cirugía adicional. Por su parte, las prótesis sintéticas, aunque duraderas, conllevan un riesgo elevado de trombosis en vasos pequeños. Alternativamente, los sustitutos generados mediante ingeniería tisular, basados en células y andamiajes de PCL, colágeno o fibrina, suelen presentar desajustes mecánicos con respecto al tejido nativo. En este contexto, los hidrogeles emergen como biomateriales prometedores [1].

La fabricación aditiva se ha consolidado como una herramienta fundamental en ingeniería de tejidos, ya que la bioimpresión 3D permite generar estructuras complejas capaces de replicar tejidos y órganos. Para lograrlo, es imprescindible caracterizar con precisión las propiedades específicas del tejido original y garantizar que el material empleado soporte cargas mecánicas comparables a las del tejido humano en condiciones fisiológicas.

Asimismo, el uso de simulaciones computacionales posibilita predecir y ajustar las propiedades mecánicas de las muestras impresas antes de su fabricación [2]. En este trabajo se llevaron a cabo diferentes ensayos experimentales con hidrogeles, que fueron caracterizados mecánicamente y empleados para el ajuste matemático de distintos modelos constitutivos, los cuales se implementaron posteriormente en simulaciones numéricas en Abaqus [3].

1.2 Objetivos generales y específicos

El objetivo global de este trabajo es la caracterización mecánica de hidrogeles impresos en 3D con el fin de evaluar su capacidad para reproducir el comportamiento de los vasos sanguíneos y explorar su potencial como sustitutos vasculares.

De forma específica, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Caracterizar mecánicamente los hidrogeles mediante ensayos de compresión confinada y tracción uniaxial en condiciones fisiológicas en colaboración con Celia Martín Martín (estudiante de ingeniería biomédica).
2. Ajustar distintos modelos constitutivos a partir de los resultados experimentales e implementarlos en un modelo computacional basado en elementos finitos para validar y reproducir el comportamiento observado.
3. Analizar la viabilidad de los hidrogeles como sustitutos vasculares, considerando su integración en el tejido receptor y su potencial para favorecer la remodelación y reparación en situaciones de enfermedad vascular.

1.3 Estructura del documento

En este apartado se explica la estructura del Trabajo de Fin de Grado. En este primer capítulo, se ha incluido la justificación del trabajo, los objetivos perseguidos y la organización del documento. En el segundo capítulo, se aborda el estado del arte, el cual incluye información relevante acerca de los hidrogeles, entre la que se incluye su caracterización mecánica, su modelado numérico y las diversas aplicaciones con las que cuentan actualmente. En el tercer capítulo, se incluye un resumen anatómico y biomecánico del sistema cardiovascular y más concretamente de la arteria aorta ya que es donde se focaliza este trabajo. En este capítulo también se desarrolla la necesidad de los sustitutos aórticos y los criterios que estos deben seguir. En el cuarto capítulo, se detallan los materiales y métodos utilizados, se desarrollan las pruebas de tracción y compresión llevadas a cabo experimentalmente y se incluye también el desarrollo del modelo experimental y una breve introducción al programa Abaqus. En el quinto capítulo, se muestran los resultados experimentales, se desarrolla el modelo

computacional y se comparan ambos modelos. En el sexto capítulo, se exponen las conclusiones obtenidas del trabajo y las líneas futuras explicando el posible enfoque a futuro de este proyecto.

Capítulo 2

Estado del arte

2.1 Introducción

2.2 Caracterización mecánica de hidrogeles

2.3 Modelado numérico de hidrogeles

2.3.1 Modelos hiperelásticos

2.3.2 Modelos viscoelásticos

2.3.3 Modelos poroelásticos

2.4 Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles

2.4.1 Ingeniería de tejidos

2.4.2 Apósitos para heridas

2.4.3 Liberación de fármacos

2.1 Introducción

En este apartado se presentan los conceptos fundamentales necesarios para justificar el uso de hidrogeles como biomateriales en el reemplazo de la aorta, así como una visión general de la medicina regenerativa.

Un biomaterial se define como una sustancia, excluyendo los fármacos, que sea de origen natural o sintético y que pueda emplearse de forma total o parcial dentro de un sistema destinado a reemplazar, restaurar o mejorar tejidos, órganos o funciones corporales durante un periodo de tiempo. Aunque estos materiales pueden presentar riesgos como por ejemplo la posibilidad de fallo a lo largo del tiempo, en muchos casos se consideran seguros para la práctica médica. No obstante, prever el comportamiento de un implante no es sencillo, ya que influyen distintos factores en la respuesta del huésped como la forma del biomaterial, su localización anatómica o el tiempo de exposición.

En el diseño de biomateriales se deben tener en cuenta ciertas consideraciones como: el análisis funcional y anatómico del entorno en el que se va a implantar; la comprensión de tejidos y fluidos; la selección adecuada de los materiales; las distintas formas de fabricación; el desarrollo de prototipos; la evaluación de las diferentes propiedades fisicoquímicas y mecánicas; la biocompatibilidad; y, la superación de pruebas regulatorias y ensayos clínicos. Para ser apto en aplicaciones médicas, un biomaterial debe cumplir con criterios esenciales como no ser tóxico, ser funcional, esterilizable y biocompatible.

Entre los diferentes biomateriales son especialmente interesantes los hidrogeles. Estos materiales están compuestos por redes poliméricas hidrofílicas las cuales son capaces de absorber agua en proporciones que oscilan desde el 10 % hasta múltiples veces su peso seco. Las interacciones son reversibles y pueden ser modificadas por cambios en las condiciones físicas o la aplicación de tensión. La permeabilidad de los hidrogeles está condicionada por el tipo y cantidad de agua absorbida. Los factores como el tamaño de los poros, su distribución y las conexiones entre ellos influyen directamente en la difusión de solutos dentro y fuera del material. A su vez, estas características están condicionadas por la composición de la red polimérica y su densidad de reticulación. En

general, propiedades fundamentales como la difusión, el hinchamiento o la permeabilidad están estrechamente ligadas a los procesos fisicoquímicos involucrados en la formación de estas redes poliméricas [4][5].

Por otro lado, la medicina regenerativa consiste en el tratamiento de enfermedades mediante el desarrollo de novo de tejido funcional, evitando el uso de fármacos y sin reemplazo con dispositivos sintéticos. Los dispositivos médicos implantables se limitan a situaciones que involucran funciones mecánicas o físicas y no pueden, por sí mismos, proporcionar soluciones biológicas para reemplazar la estructura y la función del tejido, aunque son eficaces en el tratamiento de diversas afecciones. Por lo tanto, las técnicas de la medicina regenerativa se basan en herramientas que permiten la regeneración del propio tejido del paciente. Incluye terapias alternativas para tratar enfermedades y lesiones mediante la regeneración de tejidos u órganos funcionales, en lugar de su reemplazo con dispositivos médicos, el trasplante de estructuras viables o los cuidados paliativos mediante el uso de fármacos.

Se pueden distinguir tres tipos de medicina regenerativa. La primera es la terapia celular, la cual consiste en el uso de grupos de células derivadas del paciente o de otras fuentes, que pueden inyectarse o colocarse en el lugar de la enfermedad con la intención de que faciliten la regeneración espontánea del tejido requerido. La segunda es la terapia génica, en la cual se insertan genes específicos en células con el objetivo de lograr la corrección de deficiencias. La tercera rama es la ingeniería tisular, que se define como la creación de nuevo tejido mediante la estimulación deliberada y controlada de células diana seleccionadas a través de una combinación sistemática de señales moleculares y mecánicas [6].

2.2 Caracterización mecánica de hidrogeles

Las propiedades mecánicas son un aspecto fundamental para su diseño en aplicaciones médicas. Las señales biomecánicas y la interacción entre las células y la matriz extracelular (ECM) influyen directamente en el comportamiento y la morfología celular. Un ejemplo es el de los fibroblastos dérmicos, cuya respuesta varía en función de la

rigidez del entorno de manera que cuando se cultivan sobre sustratos rígidos, las células desarrollan una membrana plasmática con mayor módulo elástico y un citoesqueleto más estructurado. Además, estos sustratos más duros favorecen tasas más elevadas de proliferación y migración celular en comparación con entornos más blandos [7].

Como se ha mencionado anteriormente, la principal propiedad de estos biomateriales es su capacidad de hincharse al entrar en contacto con una solución acuosa. No obstante, existen otras características que pueden ser beneficiosas al utilizarlos como sustitutos biológicos:

- Alta capacidad de absorción en solución salina.
- Tasa de absorción ajustada mediante el tamaño de partícula y la porosidad.
- Buena absorbencia bajo carga.
- Bajo contenido de solutos residuales y monómeros libres.
- Coste reducido.
- Buena durabilidad y estabilidad en medio acuoso y durante el almacenamiento.
- Biodegradabilidad controlada sin generar especies tóxicas.
- pH neutro tras el hinchamiento.
- Ausencia de color, olor y toxicidad.
- Estabilidad fotoquímica.
- Capacidad de rehumectación, es decir, de liberar o mantener el líquido absorbido según lo exija la aplicación.

Dado que no es posible reunir todas estas propiedades de forma simultánea en un único hidrogel, el diseño funcional de estos materiales se basa en alcanzar un compromiso adecuado entre los distintos parámetros en función del uso previsto [8].

Dentro de su uso como biomateriales destacan debido a sus propiedades, debido a su volumen de agua son capaces de transportar oxígeno, nutrientes, desechos y factores solubles. Además, comparten varias propiedades con los tejidos nativos del cuerpo humano, siendo materiales citocompatibles, con una viscoelasticidad estable y una degradabilidad también óptima. Sus propiedades mecánicas pueden modificarse

mediante la variación de la concentración del polímero, el tipo de entrecruzamiento y otras características de su diseño. Con esta versatilidad son capaces de ajustar sus parámetros de rigidez o degradación, lo cual es muy útil para su uso como sustitutos vasculares. Estas propiedades para el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular se resumen la Tabla 1 [5][9].

Tabla 1. Propiedades para el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular. Fuente: extraído de [9].

Propiedades físicoquímicas
Tasa de gelación
Mecanismos y dinámica de formación de gel
Porosidad
Propiedades mecánicas
Rigidez
Viscoelasticidad
Propiedades de transporte
Difusión de nutrientes
Difusión de metabolitos
Propiedades biológicas
Biocompatibilidad
Biodegradabilidad
Promoción de la adhesión, proliferación y diferenciación celular

2.3 Modelado numérico de hidrogeles

Los hidrogeles pueden ser analizados mediante distintos tipos de modelos como, por ejemplo, los hiperelásticos o los viscoelásticos. A continuación, en este apartado se desarrollan brevemente algunos de ellos. Para aplicar estos modelos es necesario tener en cuenta diversos factores como la concentración inicial del monómero, la proporción del agente reticulante, la temperatura durante la polimerización, el grado de hinchamiento en la prueba y la técnica utilizada para la medición. Esta variedad dificulta la comparación entre resultados de diferentes estudios [7].

2.3.1 Modelos hiperelásticos

Los modelos hiperelásticos se utilizan para materiales que son capaces de experimentar grandes deformaciones y posteriormente recuperar su forma inicial, de manera que su deformación no sigue un modelo lineal. La red polimérica de los hidrogeles se aproxima a menudo con la elasticidad del caucho. La elasticidad entrópica es dominante, y el módulo elástico G cuando el material no está hinchado puede expresarse utilizando la teoría de la elasticidad del caucho.

$$G = N_p k T \quad (1)$$

donde k es la constante de Boltzmann, T es la temperatura, N_p es el número de cadenas de polímero por unidad de volumen, y donde una cadena se define como un segmento de polímero entre puntos de reticulación. La expresión se fundamenta en el supuesto de que las deformaciones en la red a nivel macroscópico se trasladan directamente a nivel molecular, de manera que el módulo es una función directa de la densidad de reticulación.

En el caso de la extensión o compresión uniaxial simple, la relación entre la tensión τ y el estiramiento $\lambda = \frac{l_{actual}}{l_{original}}$ es:

$$\tau = G(\lambda^2 - \lambda^{-1}) \quad (2)$$

El uso del estiramiento, en lugar de la deformación (ε), y el uso de la tensión son útiles para polímeros con grandes deformaciones hasta el fallo. La relación entre la tensión y el estiramiento es:

$$\sigma = G(\lambda - \lambda^{-2}) \quad (3)$$

Esta ecuación es la ley de Hooke (usando G en lugar de E) para pequeños estiramientos. A continuación, se presentan los modelos dependientes del tiempo en los que el hidrogel no está en equilibrio [10].

2.3.2 Modelos viscoelásticos

La viscoelasticidad es similar a la elasticidad, pero en lugar de emplear constantes elásticas fijas, se describen las respuestas mediante funciones dependientes del tiempo. En el dominio del tiempo la viscoelasticidad del polímero se modela mediante la serie de Prony empírica para describir la relajación del material. Por ejemplo:

$$G(t) = \frac{\sigma(t)}{\varepsilon_0} = D_0 + \sum D_k \exp\left(-\frac{t}{\tau_k}\right) \quad (4)$$

Dada una geometría de prueba conocida, es posible ajustar las funciones a los datos experimentales y extraer parámetros como los valores de los módulos instantáneos y de equilibrio, $G(0)$ y $G(\infty)$ o $E(0)$ y $E(\infty)$, y las constantes de tiempo τ_k . Para historiales de carga-tiempo o desplazamiento-tiempo complejos, se pueden utilizar las integrales hereditarias de Boltzmann para determinar los historiales temporales.

Es posible convertir los datos entre el dominio de la frecuencia y el del tiempo, ya que no existen diferentes funciones físicas que describan el comportamiento viscoelástico en ambos dominios [10].

2.3.3 Modelos poroelásticos

También se ha propuesto el uso de otro tipo de modelos que son los poroelásticos multifásicos para describir el comportamiento mecánico de este tipo de materiales hidratados, siguiendo el modelo ilustrado en la Figura 1. El comportamiento constitutivo poroelástico se da cuando la dependencia temporal surge debido al flujo de un fluido a través de un sólido poroso elástico (o viscoelástico). Las propiedades del esqueleto poroso incluyen: el módulo elástico (de cizallamiento) G , el coeficiente de Poisson ν , el coeficiente de Poisson no drenado ν_u y un parámetro α que varía de 0 a 1 y describe las interacciones fluido-sólido. El quinto parámetro es la permeabilidad de Darcy k , que es función de la viscosidad del fluido η y de la permeabilidad intrínseca $k = k\eta$, la cual indica el tamaño de poro efectivo del esqueleto. Un parámetro frecuentemente reportado para el análisis de datos poroelásticos es el módulo de agregado HA.

$$H_A = \frac{E(1 - \nu)}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \quad (5)$$

Una de las principales ventajas de los modelos poroelásticos frente a los viscoelásticos es que sus parámetros tienen significado físico directo y están relacionados con la microestructura del material, a diferencia de los modelos viscoelásticos clásicos, cuyos parámetros suelen ser de ajuste empírico. No obstante, el análisis de datos poroelásticos se complica debido a que las ecuaciones están acopladas, por lo que existen relativamente pocos tipos de ensayos mecánicos para los que existan soluciones simples y cerradas que puedan ajustarse directamente a los datos [10].

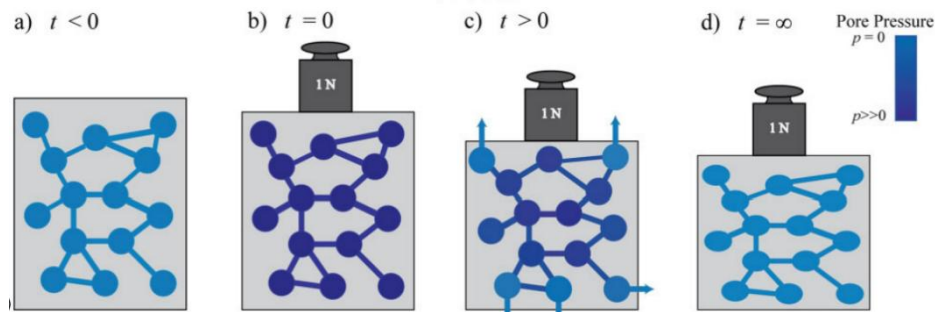


Figura 1. Ilustración esquemática del movimiento del agua y la presión de poro durante la deformación poroelástica. Fuente: extraído de [8].

2.4 Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles

Los hidrogeles tienen diversas aplicaciones en múltiples ámbitos. Estos incluyen fabricación de productos higiénicos; agricultura; sistemas de administración de fármacos; sellado; deshidratación de carbón; nieve artificial; aditivos alimentarios; productos farmacéuticos; aplicaciones biomédicas; ingeniería de tejidos y medicina regenerativa; diagnósticos; apósitos para heridas; separación de biomoléculas o células y materiales de barrera para regular las adherencias biológicas; y biosensores [8].

De entre todas estas áreas interesa especialmente en el contexto de este trabajo las aplicaciones biomédicas, así como la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, por ello se amplían a continuación. Su similitud con la matriz extracelular permite emplearlos como andamios en cultivos celulares tridimensionales y en ingeniería de tejidos. En particular, en el campo cardiovascular destacan como candidatos para ser sustitutos

vasculares de pequeño calibre donde actualmente las prótesis sintéticas presentan limitaciones significativas [5].

2.4.1 Ingeniería de tejidos

Actualmente, tanto hidrogeles de origen natural como sintético han sido aplicados en la reparación de estructuras articulares dañadas, incluyendo articulaciones osteocorticales y cartílago articular. Uno de los ejemplos más relevantes es el alginato, un polisacárido natural extraído principalmente de algas pardas y de algunas cepas bacterianas. Este material destaca por su capacidad para formar geles mediante reticulación física en presencia de cationes divalentes, como el calcio (Ca^{2+}), sin necesidad de altas temperaturas. Esta propiedad resulta especialmente útil en procesos como el moldeo de estructuras, la generación de microesferas por pulverización y la fabricación de tejidos mediante impresión 3D.

El alginato también es capaz de favorecer la proliferación y viabilidad de condrocitos encapsulados, ayudando además a conservar su fenotipo condrogénico. En cultivos celulares de entre 21 y 28 días, se ha observado la expresión de colágeno tipo II y la activación de genes asociados a la formación de cartílago. Asimismo, este polisacárido se emplea como vehículo para células óseas primarias, incluidas células madre mesenquimales (MSCs), con el fin de promover la regeneración del tejido óseo. Una vez encapsuladas, las MSCs pueden sintetizar su propia matriz extracelular rica en colágeno, que posteriormente se integra con el tejido del organismo receptor.

Otro biopolímero relevante es el quitosano, el cual se obtiene a partir de fuentes renovables como restos marinos, conchas de ostras, insectos y hongos. Sus propiedades de biodegradabilidad y biocompatibilidad lo hacen especialmente adecuado para su uso en ingeniería de tejidos. El quitosano modificado mediante procesos enzimáticos ha demostrado favorecer la expansión de condrocitos y células madre.

Los materiales neutros presentan una mejor biocompatibilidad que otros materiales y por ello pueden utilizarse en diversas aplicaciones, como la ingeniería de tejidos y la sustitución de la articulación de cadera artificial.

Los avances en el desarrollo de hidrogeles inyectables han abierto nuevas posibilidades en el campo de la ingeniería de tejidos, especialmente en aplicaciones relacionadas con la regeneración de tejidos blandos. Un ejemplo destacado es la copolimerización de polietilenglicol (PEG) con poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), que da lugar a hidrogeles con sensibilidad térmica, capaces de experimentar transiciones de fase en función de la temperatura. Esta propiedad convierte a los sistemas basados en PNIPAAm en candidatos prometedores para su uso como materiales inyectables, adaptándose al entorno fisiológico tras la administración.

Por otro lado, los hidrogeles de origen natural siguen siendo ampliamente utilizados como andamios en ingeniería de tejidos debido a su capacidad para imitar la arquitectura de la matriz extracelular. Además, estos materiales ofrecen señales bioquímicas que promueven la adhesión, proliferación y diferenciación celular, fundamentales para el éxito de los procesos regenerativos. Para que un hidrogel pueda ser utilizado en contextos clínicos, sus propiedades mecánicas deben aproximarse a las del tejido nativo que pretende sustituir, garantizando así su funcionalidad y biocompatibilidad tras la implantación.

2.4.2 *Apósitos para heridas*

Min Hee Kim y su equipo desarrollaron apósitos para heridas basados en hidrogeles de metilcelulosa incorporando partículas de óxido de plata, con el objetivo de mejorar la cicatrización tisular. El análisis histopatológico reveló una mejora significativa en el proceso de cicatrización en los tejidos tratados con el hidrogel enriquecido con óxido de plata, en comparación con las heridas no tratadas. En particular, se observó una mayor velocidad de regeneración de tejido en quemaduras tratadas con este material. El seguimiento de la evolución de las heridas se realizó mediante tinciones histológicas en distintos intervalos (días 1, 3, 7, 14 y 21). Los resultados indicaron que, mientras los

hidrogeles sin partículas de plata provocaban inflamación y necrosis, la formulación con nanopartículas no presentó dichos efectos adversos, lo que sugiere una clara ventaja en términos de biocompatibilidad y eficacia clínica.

Los hidrogeles aplicados como apósitos presentan la capacidad de absorber grandes cantidades de agua respecto a su peso seco, lo que los hace útiles para manejar exudados, mantener un entorno húmedo favorable para la cicatrización y reducir la temperatura de la herida. No obstante, muchos apósitos convencionales presentan limitaciones, como escasa actividad antibacteriana, baja permeabilidad al oxígeno o al vapor de agua, y propiedades mecánicas deficientes. Para abordar estas limitaciones, Hassan Namazi y sus colaboradores desarrollaron un hidrogel nanocompuesto con actividad antibacteriana, utilizando una matriz de carboximetilcelulosa combinada con sílice mesoporosa como vehículo para fármacos. Este sistema permitió la incorporación de agentes terapéuticos como tetraciclina y azul de metileno. La tetraciclina demostró eficacia contra diversas infecciones cutáneas, mientras que el azul de metileno, con propiedades antisépticas y fotosensibles, fue propuesto como un agente potencial para terapias fotodinámicas destinadas al tratamiento de bacterias resistentes.

2.4.3 *Liberación de fármacos*

La última aplicación consiste en la liberación controlada de fármacos mediante el uso de hidrogeles. Destacan publicaciones como la de Abdullahi y colaboradores, que desarrollaron un hidrogel cargado con fluvoxamina utilizando ultrasonido, el cual permitió una liberación controlada del fármaco en un entorno simulado que imitaba condiciones fisiológicas. La investigación destacó que el mecanismo de liberación del principio activo está influenciado por múltiples factores, como la formulación del hidrogel, su morfología, el proceso de elaboración, las características del fármaco y, especialmente, el pH del medio.

Por otro lado, Bakhshashi y su equipo [7] diseñaron un andamio nanoestructurado compuesto por baghdadita y vancomicina, con el objetivo de combinar propiedades antibacterianas con capacidad de liberación terapéutica y buena biocompatibilidad.

Evaluaron la liberación del antibiótico en medio de tampón fosfato (PBS), observando una fase inicial de liberación rápida durante las primeras 6 horas, seguida de una fase más sostenida. Aproximadamente entre el 45 % y el 75 % del fármaco fue liberado en las primeras 36 horas, mientras que un 35 % permaneció en el interior del andamio. Este comportamiento sugiere que el sistema es capaz de eliminar eficazmente bacterias como *Staphylococcus aureus* durante las primeras etapas de una infección ósea, actuando como barrera antimicrobiana local [7].

Capítulo 3

Fundamentos anatómicos y biomecánicos

3.1 Introducción

3.2 Anatomía y fisiología de la arteria aorta

3.3 Necesidad clínica de sustitutos aórticos: enfermedades asociadas

3.3.1 Aneurismas degenerativos

3.3.2 Síndrome de Marfan

3.3.3 Disección aórtica tipo A

3.4 Criterios de diseño biomecánico para sustitutos

3.4.1 Modelos para simular el comportamiento de la arteria aorta

3.5 Comportamiento mecánico de la aorta

3.1 Introducción

Las enfermedades del sistema vascular constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las arterias son las estructuras más comúnmente afectadas por patologías de relevancia clínica. La afectación vascular suele manifestarse a través de la reducción del diámetro o incluso la obstrucción total de la luz del vaso, ya sea mediante procesos crónicos como la aterosclerosis o de aparición aguda como la trombosis o la embolia. Por otro lado, se puede dar el deterioro de la integridad estructural de la pared vascular, que puede derivar en dilataciones anómalas (aneurismas) o rupturas. Para comprender cómo estas alteraciones fisiopatológicas desembocan en enfermedad, es necesario analizar previamente la organización estructural y las funciones principales de los vasos sanguíneos [11][12].

3.2 Anatomía y fisiología de la arteria aorta

La estructura y composición de los vasos sanguíneos se conserva en todo el sistema cardiovascular, aunque presenta adaptaciones locales en función del tipo de vaso y las exigencias funcionales. Debido al flujo pulsátil y las altas presiones que se dan en las arterias, las paredes de estos vasos son generalmente de mayor grosor en comparación con las venosas. No obstante, este grosor disminuye gradualmente a medida que los vasos también disminuyen, inversamente la relación entre el grosor de la pared y el diámetro de la luz aumenta, esta distribución de los vasos aparece esquematizada en la Figura 2 [11].

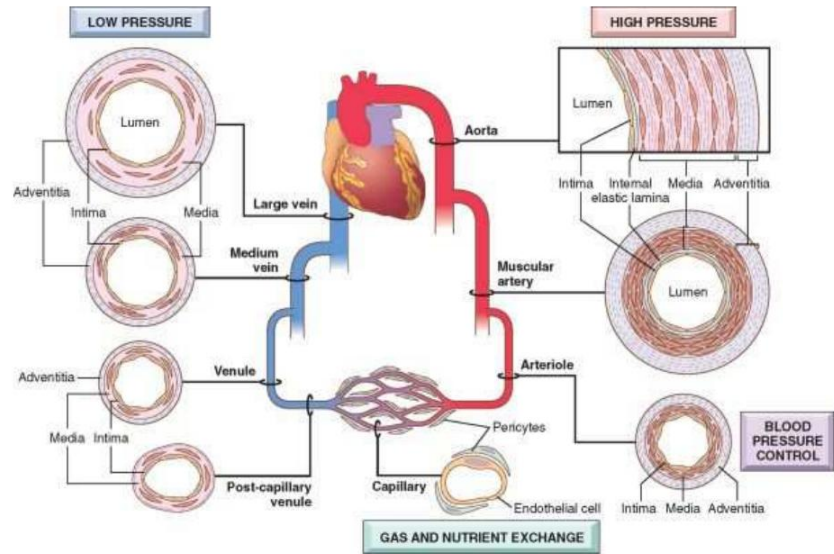


Figura 2. Especializaciones regionales de la vasculatura. Fuente: extraído de [11].

Las paredes arteriales están formadas por células endoteliales y células musculares lisas, además de la matriz extracelular, la cual se compone de elastina, colágeno y glicosaminoglicanos. Estas estructuras se organizan en tres capas diferenciadas: íntima, media y adventicia, cuya composición se muestra esquemáticamente en la Figura 3.

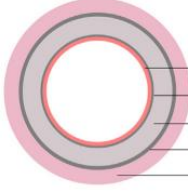
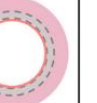
A						
BLOOD VESSEL WALL						
						
Intima: monolayer of ECs						
Internal elastic membrane: elastin						
Media: SMCs, collagen, elastin, proteoglycans, glycosaminoglycan						
External elastic membrane: elastin						
Adventitia: FBs, collagen, elastin, proteoglycans, glycosaminoglycan						
B	LARGE ARTERIES	MEDIUM ARTERIES	SMALL ARTERIES	LARGE VEINS	MEDIUM VEINS	SMALL VEINS
						
Diameter (mm)	> 10	6 - 10	1 - 6	> 15	6 - 15	1 - 6
Wall Thickness (µm)	1500	1000	125 - 800	1200	800	40 - 500
Total Length (mm)	400	8000	160000	400	8000	160000
Pressure (mmHg)*	100	100	90 - 95	5	10	15

Figura 3. La pared de los vasos sanguíneos se compone de tres capas principales: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. El grosor y la composición de cada capa varían según el tipo de vaso (vena o arteria) y su diámetro. Fuente: extraído de [1].

En función del tamaño y diferentes características estructurales, se pueden distinguir tres tipos de arterias:

1. Arterias grandes o elásticas, incluyendo la aorta y sus grandes ramas (la innominada, la subclavia, la carótida común y la ilíaca), así como las arterias pulmonares.
2. Arterias medianas o musculares (otras ramas de la aorta como arterias coronarias y renales)
3. Arterias pequeñas (de menos de aproximadamente 2 mm de diámetro) y arteriolas (de 20 a 100 μm de diámetro), presentes en la sustancia de los tejidos y órganos.

La proporción y la configuración de los componentes básicos varía a lo largo del sistema arterial debido a adaptaciones a las distintas necesidades biomecánicas o metabólicas. Estas variaciones se localizan mayoritariamente en la media y en la matriz extracelular. En las arterias elásticas, la capa media contiene un alto contenido en fibras elásticas, lo que permite que en la sístole los vasos se expanden y durante la diástole se encogen, impulsando la sangre a través del sistema vascular periférico. Con el envejecimiento, se produce una pérdida progresiva de elasticidad en la aorta y los vasos grandes se expanden con menos facilidad, especialmente cuando aumenta la presión arterial.

Como se analizará en detalle posteriormente, las lesiones patológicas afectan vasos de tamaño, rango y/o tipo característicos. Por ejemplo, la aterosclerosis afecta las arterias elásticas y musculares, la hipertensión arterial afecta las arterias musculares pequeñas y las arteriolas, y ciertos tipos de vasculitis afectan diferentes segmentos vasculares [11].

3.3 Necesidad clínica de sustitutos aórticos: enfermedades asociadas

Entre las enfermedades con mayor tasa de mortalidad en países industrializados se encuentran las enfermedades arteriales, entre ellas destacan la aterosclerosis y la arteriolosclerosis, que son responsables de muerte súbita, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal e isquemia en

extremidades y órganos internos. El reemplazo de la aorta ascendente representa la mayor parte de las intervenciones aórticas torácicas. Entre las patologías que afectan esta región y el cayado aórtico se encuentran los aneurismas degenerativos, los asociados a enfermedades del tejido conectivo y la disección aórtica aguda, junto con sus variantes como el hematoma intramural y la úlcera penetrante.

3.3.1 Aneurismas degenerativos

En los aneurismas degenerativos, el contenido de elastina en la aorta ascendente se encuentra considerablemente disminuido. Además, la capa media del aneurisma presenta una disminución en la cantidad de células musculares lisas y fragmentación de las fibras elásticas. Esta situación se denomina degeneración quística de la media. Este proceso suele estar relacionado con el envejecimiento, no obstante, en algunos casos se acelera, dando lugar a la aparición temprana del aneurisma.

3.3.2 Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo causada por una mutación en el gen de la fibrilina-1, una proteína clave en las microfibrillas. Esta mutación provoca una desorganización de las fibras elásticas y una degeneración quística prematura de la media, lo que da lugar a un conjunto de alteraciones oculares, musculoesqueléticas, neurológicas y cardiovasculares.

3.3.3 Disección aórtica tipo A

La disección aórtica tipo A se define por la presencia de disección proximal a la arteria subclavia izquierda y constituye una urgencia quirúrgica. Existen dos hipótesis principales sobre su patogénesis. La primera sostiene que ocurre un desgarro en la íntima que permite el paso de sangre hacia la capa media, formando una falsa luz. La segunda plantea que el evento inicial es la rotura de los vasos de la pared, generando un

hematoma intramural que, al aumentar la tensión en la pared durante la diástole, provoca la ruptura de la íntima. Aunque el evento desencadenante aún se debate, el desenlace suele ser grave, con la propagación de un canal falso que sigue un recorrido predecible desde la parte anterior derecha de la aorta ascendente, curvándose hacia el arco y descendiendo por la cara izquierda de la aorta toracoabdominal [13][14].

3.4 Comportamiento mecánico de la aorta

La pared de los vasos sanguíneos, como la aorta, presenta una serie de propiedades biomecánicas que incluyen viscoelasticidad, anisotropía, no linealidad y complacencia. Estas propiedades se deben principalmente a su composición multicapa (íntima, media y adventicia) y a la presencia de componentes como elastina, colágeno y células musculares lisas. Bajo condiciones fisiológicas, estas propiedades se manifiestan de manera específica.

La relación entre la presión y el diámetro no es lineal, esta es la no linealidad mecánica. La anisotropía se refiere a la respuesta del tejido dependiente de la orientación de las fibras, se puede observar en la Figura 4. La viscoelasticidad por su parte describe la respuesta dependiente del tiempo e incluye la relajación de la tensión, fluencia e histéresis. Por último, la complacencia es la distensión elástica para un flujo sanguíneo pulsátil.

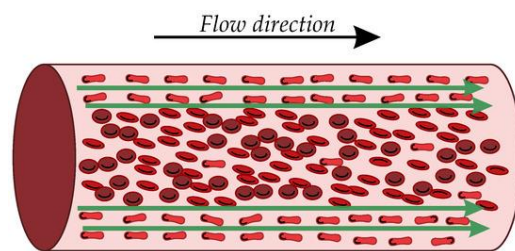


Figura 4. Propiedad de anisotropía en un vaso sanguíneo. Fuente: extraído de [12].

La relajación de la tensión (*stress relaxation test*) se da cuando el tejido se estira y la deformación es constante y como consecuencia la tensión inducida disminuye con el tiempo. La fluencia (*creep test*) por su parte consiste en la aplicación constante de una tensión que provoca la deformación del tejido mientras se aplica esa tensión. Además, la energía perdida en cada ciclo de carga-descarga, se denomina histéresis (*hysteresis*),

la cual es un reflejo de la capacidad del tejido para amortiguar los pulsos de presión generados por el latido cardíaco. Estas tres propiedades vienen reflejadas gráficamente en la Figura 5.

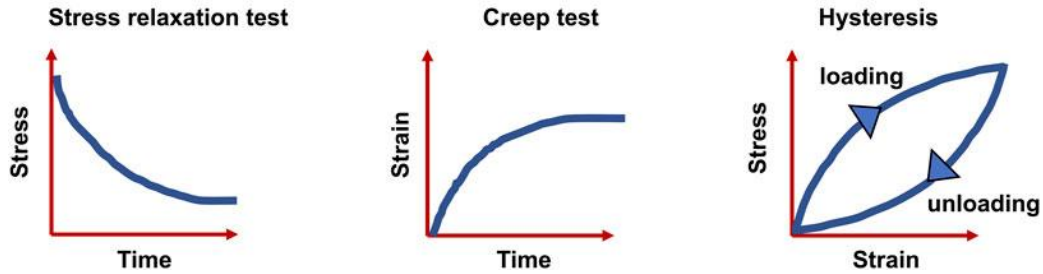


Figura 5. Propiedades de relajación de tensión, fluencia e histéresis respectivamente. Fuente: extraído de [15].

Entre las fuerzas fisiológicas que afectan a los vasos se encuentra la presión sanguínea, que es una medida de las fuerzas cíclicas de tracción que actúan radial y longitudinalmente sobre la pared vascular. Existen 3 tipos de esfuerzos: (1) el esfuerzo circunferencial (σ_C), debido a las fuerzas de presión radial, (2) el esfuerzo longitudinal (σ_{L-P} y σ_{L-T}), debido al flujo sanguíneo y a las fuerzas de anclaje y (3) el esfuerzo cortante (τ_w), también denominado *wall shear stress*, debido al flujo sanguíneo a lo largo de las paredes vasculares. Estas fuerzas aparecen ilustradas en la Figura 6 [1]. El *wall shear stress* en particular es un parámetro clave en el estudio de patologías cardiovasculares y en el diseño de modelos computacionales hemodinámicos [16].

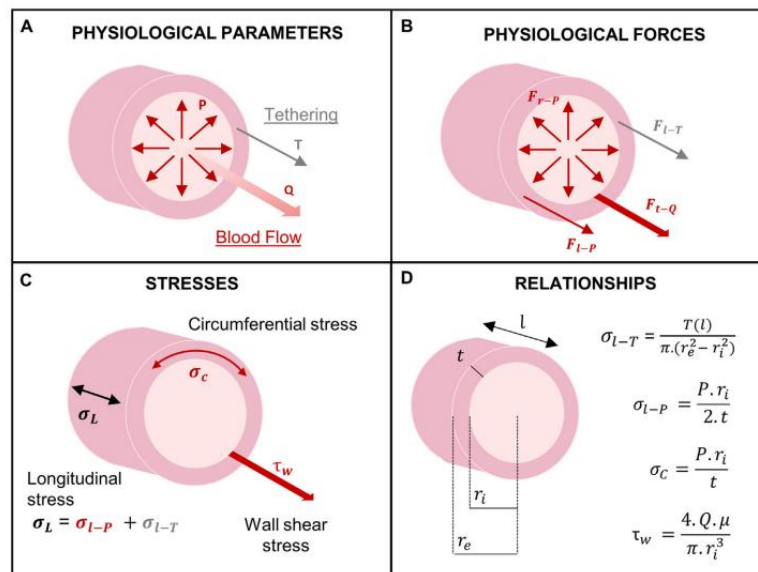


Figura 6. Fuerzas fisiológicas que actúan sobre los vasos sanguíneos. Fuente: extraído de [1].

3.4.1 Modelos para simular el comportamiento de la arteria aorta

El comportamiento de la arteria aorta es complejo debido a su alto contenido en agua y su arquitectura tisular. Para representar esta respuesta se emplean modelos constitutivos hiperelásticos formulados a partir de funciones de energía de deformación. Un modelo clásico es el propuesto por Demiray, basado en una formulación isotrópica dependiente del primer invariante del tensor de deformación. Aunque este modelo permite predecir el comportamiento en tracción a altos niveles de deformación con solo dos parámetros, no contempla la anisotropía ni la estructura multicapa del tejido.

Por otro lado, el modelo Holzapfel-Gasser-Ogden considera explícitamente la presencia de fibras de colágeno orientadas en ángulos simétricos respecto al eje del vaso, permitiendo reproducir la respuesta direccional del tejido arterial. Este modelo incluye una combinación de un término isotrópico (tipo Neo-Hookean) y una parte anisotrópica dependiente de los invariantes asociados a las orientaciones de las fibras. De esta forma, se logra una descripción más realista del comportamiento del tejido arterial en condiciones fisiológicas y patológicas [17].

3.5 Criterios de diseño biomecánico para sustitutos

Los sustitutos vasculares con la finalidad de reemplazar la arteria aorta requieren cumplir los criterios biomecánicos presentados previamente. El objetivo no es únicamente reemplazar la estructura anatómica, sino también restaurar su función hemodinámica. Uno de los parámetros fundamentales es la capacidad del vaso para expandirse y contraerse, además de la elasticidad y la resistencia a la tracción. El material debe poseer una resistencia suficiente al estallido para evitar rupturas incluso en condiciones de hipertensión, y una resistencia a la fatiga que garantice su funcionalidad a largo plazo.

Desde el punto de vista clínico, el sustituto debe ser biocompatible. Además, debe mantener su integridad y no degradarse de forma no controlada. En conclusión, el diseño de un sustituto aórtico implica reproducir las propiedades mecánicas, funcionales y biológicas del vaso, garantizando un comportamiento fisiológico tanto corto como a largo plazo [1].

Capítulo 4

Materiales y métodos

4.1 Materiales impresos en 3D utilizados

4.2 Ensayos experimentales: tracción y compresión

4.2.1 Pruebas mecánicas

4.2.2 Diseño de las pruebas

4.2.3 Realización de las pruebas

4.1 Materiales impresos en 3D utilizados

En la experimentación llevada a cabo en el laboratorio de la Università degli studi di Pavia, en Pavia, Lombardía, Italia, el modelo de vasos sanguíneos se realizó con hidrogeles. La preparación de dichos hidrogeles se llevó a cabo en dos días, en el primero se hizo la primera preparación del baño de soporte mientras que en el segundo se procedió a la bioimpresión de las muestras.

En el primer día se mezcló gelatina en polvo tipo B al 4,5% con 100ml de disolución de $CaCl_2$ al 1%. Posteriormente se añadió $CaCl_2$ adicional hasta alcanzar un volumen total de 300ml. Se utilizó $CaCl_2$ para el entrecruzamiento con alginato. En el segundo día se dispersó el material en la disolución con un homogeneizador con el objetivo de obtener una suspensión homogénea. Posteriormente se colocó la mezcla en tubos de ensayo para proceder a la centrifugación a baja temperatura para evitar que la gelatina se derritiera. A continuación, se eliminó el exceso de $CaCl_2$ para que la gelatina se mantuviese estable y compacta. Con la finalidad de que el baño para la impresión estuviera correctamente reticulado se agitó la suspensión y se repitió la centrifugación, los tubos de ensayo y la centrifugadora aparecen en la Figura 7.

Para la impresión se utilizó una tinta obtenida mediante la mezcla de 2ml de gel compuesto por alginato al 6% y gelatina al 2%. Con el alginato se consigue viscosidad y resistencia mecánica mientras que la gelatina por su parte se utiliza como soporte celular. El objetivo de este gel debe ser imitar la estructura extracelular desde un punto de vista biológico, mecánico y de degradación. En pasos posteriores del estudio se incluirán células en esta biotinta, no obstante, por el momento para nuestro trabajo no se incluyeron.



Figura 7. Tubos de ensayo con la mezcla y la centrifugadora. Fuente: elaboración propia.

La bioimpresión se realizó mediante una impresora de extrusión neumática, concretamente el modelo Cellink INKREDIBLE+ que aparece en la Figura 8. Se controló la presión a 40kPa y se mantuvo la temperatura ambiente para garantizar la correcta deposición en un baño de soporte. Se usó una boquilla de aguja de 0,41mm que también se puede observar en la Figura 8, para extrudir la biotinta en el baño de entrecruzamiento. La impresión se realizó en capas de 0,35mm y con una velocidad de 10mm/s. Finalmente se aplicó un recubrimiento con 1% de alginato de sodio, que mejora la cohesión entre las capas.



Figura 8. A la izquierda la aguja con el compuesto. A la derecha la impresora 3D. Fuente: elaboración propia.

Se han utilizado 25 muestras para las pruebas de compresión y 10 para las de tracción. Todas ellas se prepararon de la misma forma y difieren en las dimensiones, las cuales vienen especificadas en las Tabla 2 y 3. Las muestras aparecen en la Figura 9.

Tabla 2. Medidas de las 25 muestras de hidrogeles usadas en las pruebas de compresión. La muestra 6 y la muestra 20 se rompieron por lo que no tienen datos. En los demás casos de celdas vacías es porque no se tomaron dichas medidas. Fuente: elaboración propia.

PRUEBAS DE COMPRESIÓN				
	Longitud (mm)	Grosor (mm)	Diámetro externo (mm)	Diámetro interno (mm)
1	8,55		9,39	4,73
2	8,56		10,95	5,17
3	8,27		9,93	5,9 ± 1,55
4	9,01		9,83	5,27 ± 0,49
5	8,32		8,44	6,67
6	.	.	.	.
7	8,42		9,96	5,81
8	7,72		8,95	3,62
9	7,82		9,56	6,64
10	7,93		9,27	6,59
11	8,02		10	6,16
12	9,03		9,67	6,65
13	5,32		9,99 ± 0,37	6,87 ± 0,7
14	7,13		7,98 ± 0,71	7,21 ± 0,03
15	5,96		8,72 ± 0,66	6,88 ± 0,3
16	8,68	1,39 ± 0,55	9,51 ± 0,99	7,53 ± 0,23
17	7,52	1,44 ± 0,45	8,95 ± 0,42	7,04 ± 0,25
18	8,6	1,06 ± 0,18	8,8 ± 0,06	7,11 ± 0,62
19	8,55	1,64 ± 0,49	9,3 ± 0,54	6,96 ± 0,2
20	.			
21	8,51	1,39 ± 0,42	10,24 ± 0,95	8,18 ± 0,13
22	8,43	1,44 ± 0,31	9,01 ± 0,56	7,02 ± 0,4
23	9,59	1,45 ± 0,24	9,74 ± 0,58	6,64 ± 0,65
24	9,52	1,86 ± 0,16	9,85 ± 0,32	6,54 ± 0,11
25	10,22	1,95 ± 0,41	9,72 ± 1,13	7,21 ± 0,19

Tabla 3. Medidas de las 10 muestras de hidrogeles usadas en las pruebas de tracción. Fuente: elaboración propia.

PRUEBAS DE TRACCIÓN					
	Longitud (mm)	Separación entre las placas (mm)	Grosor (mm)	Diámetro externo (mm)	Diámetro interno (mm)
1	9,23	9,6	$1,84 \pm 0,33$		
2	6	10,72	$1,36 \pm 0,31$	$13,4 \pm 0,06$	$10,7 \pm 0,35$
3	6,82	9,12	$1,28 \pm 0,47$	$13,74 \pm 0,33$	$11,54 \pm 0,41$
4	6,54	10,15	$1,79 \pm 0,46$	$14,79 \pm 0,44$	$10,86 \pm 0,39$
5	8,85	9,38	$2,1 \pm 0,17$	$14,33 \pm 2,87$	$11,35 \pm 0,86$
6	8,67	10,77	$1,23 \pm 0,31$	$13,82 \pm 0,98$	$10,94 \pm 0,74$
7	8,08	9,51	$2,42 \pm 0,55$	$13,89 \pm 0,5$	$9,41 \pm 0,73$
8	8,65	8,92	$1,67 \pm 0,2$	$14,48 \pm 1,17$	$11,31 \pm 0,47$
9	8,4	9,61	$1,81 \pm 0,24$	$14,92 \pm 1,86$	$12,18 \pm 1,14$
10	8,43	9,23	$1,18 \pm 0,23$	$13,95 \pm 0,65$	$11,46 \pm 0,45$



Figura 9. Diferentes fotografías de las muestras de hidrogeles. Fuente: elaboración propia.

4.2 Ensayos experimentales: tracción y compresión

4.2.1 Pruebas mecánicas

Durante el desarrollo de sustitutos vasculares, los ensayos mecánicos permiten obtener datos clave sobre su comportamiento estructural. Entre los diferentes *tests* mecánicos encontramos diferentes tipos de pruebas mecánicas: de tracción, de esfuerzo de tracción-relajación, de fluencia, de análisis mecánico dinámico, de presión, de rotura y de compliancia dinámica. Todos ellos aparecen esquematizados en la Figura 10.

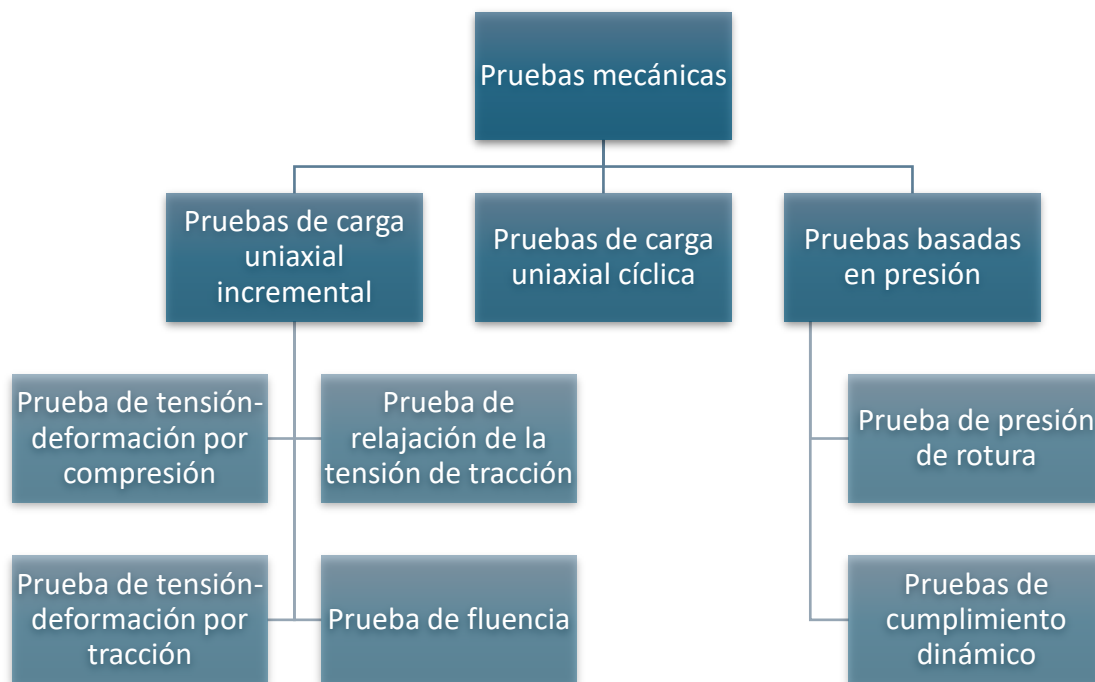


Figura 10. Esquema de las distintas pruebas mecánicas. Fuente: extraído de [1].

Para llevar a cabo estos *tests*, existen unas normas a cumplir: ANSI/ISO 7198:2016 Implantes cardiovasculares y sistemas extracorpóreos: prótesis vasculares, injertos vasculares tubulares y parches vasculares. Esta legislación define los requisitos para la evaluación de injertos vasculares tubulares utilizados en derivaciones, reemplazos o derivaciones en el sistema vascular humano. Además, establece los requisitos de configuración, tamaño, designación de materiales y evaluación del diseño. Es posible que se requieran modificaciones o pruebas adicionales, y los investigadores deben asegurarse de que las pruebas reflejen las condiciones fisiológicas.

A continuación, se incluyen unas recomendaciones para la realización de las pruebas mecánicas. El primer paso consiste en ensayos uniaxiales incrementales y cíclicos que evalúan las características mecánicas básicas. El siguiente paso depende de si los resultados indican un rendimiento inadecuado, que en ese caso se debe considerar rediseñar el sustituto. Posteriormente, las pruebas basadas en presión evalúan el rendimiento en condiciones más fisiológicas. Por último, es posible un rediseño si surgen discrepancias significativas. Estas pruebas deben repetirse en un buque nativo de calibre

similar para realizar comparaciones. El uso de protocolos estandarizados (ISO) y la realización de pruebas en ambas direcciones (longitudinal y circunferencial) es esencial para obtener datos relevantes. En etapas avanzadas, las pruebas de compliancia y presión de ruptura brindan información más fisiológica, aunque son más complejas. No obstante, en nuestro caso, realizaremos pruebas de deformación por compresión y por tracción ya que son sencillas y el laboratorio está equipado para ello. Algunas de estas pruebas están esquematizadas en la Figura 11 [1].

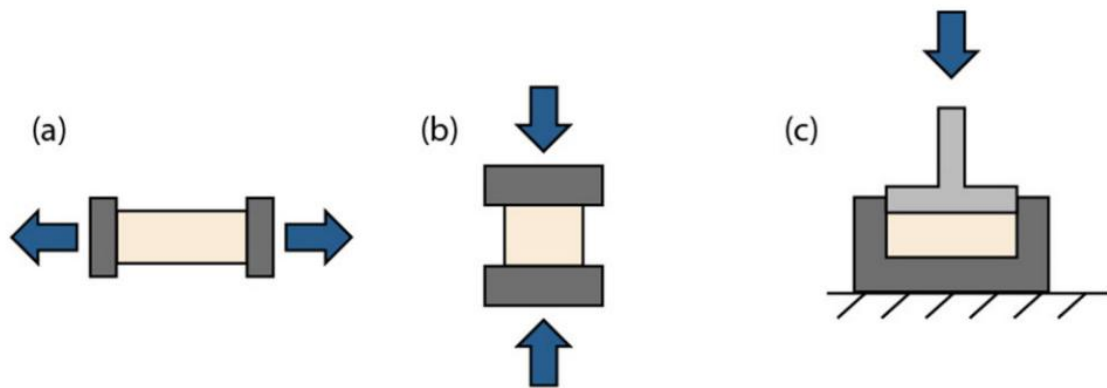


Figura 11. a tracción; b compresión; c compresión confinada. Fuente: extraído de [10].

4.2.2 Diseño de las pruebas

Previo al inicio de las pruebas, es necesario el diseño con el programa AutoCAD de las piezas para realizar la compresión y tracción de los hidrogeles empleados como material para el sustituto. La pieza de compresión tuvo que ser modificada varias veces ya que el margen de error era demasiado grande o pequeño, de forma que o bien no encajaba correctamente o el hidrogel entraba dentro de la herramienta en lugar de ser aplastada por la misma. Finalmente, la pieza tiene el aspecto de las Figura 12. El montaje completo se puede apreciar en la Figura 13. Para el caso de la prueba de tracción aparece la pieza necesaria en la Figura 14.

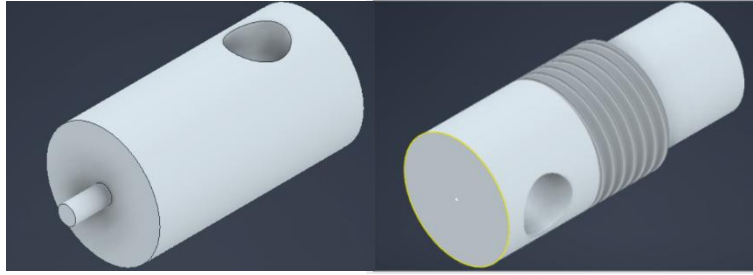


Figura 12. Pieza de compresión diseñada en AutoCAD. Fuente: elaboración propia.



Figura 13. Montaje de la prueba de compresión. Fuente: elaboración propia.



Figura 14. A la izquierda la pieza impresa colocada en la máquina, a la derecha el montaje completo con las barras y el hidrogel en medio. Fuente: elaboración propia.

El objetivo es realizar una prueba de compresión confinada, la cual mide la capacidad de un material para soportar cargas de compresión axial sin expandirse perpendicularmente a la fuerza. Para probar el equipo antes de la realización de la

prueba con hidrogeles realizamos pruebas de validación utilizando tubos de silicona de dimensiones similares a los hidrogeles.

La experimentación consistió en primero cargar el *test* en el software del equipo, después colocar la pieza en la máquina y configurar todos los parámetros en cero. A continuación, se inicia la prueba y se miden la fuerza, el desplazamiento y el tiempo con MTS. Estas pruebas permitieron familiarizarnos con el procedimiento experimental e identificar errores técnicos.

4.2.3 Realización de las pruebas

El siguiente paso ya es preparar el modelo de vasos sanguíneos con hidrogel y realizar las pruebas de compresión con una celda de carga. El procedimiento seguido fue el mismo que con las muestras de silicona. Para las pruebas de compresión confinada se distribuyeron las muestras en 4 partes. En la primera se incluyeron 12 muestras, en la segunda 3, en la tercera 6 y en la última las 4 muestras restantes. Por su parte, en la prueba de tensión uniaxial hubo 3 partes con 4, 3 y 3 muestras respectivamente. En todos los casos se midieron el tiempo, la fuerza y el desplazamiento con MTS, que es el equipo utilizado y que aparece en la Figura 15.



Figura 15. Máquina MTS. Fuente: elaboración propia.

Para la prueba de deformación por compresión, la velocidad fue de 1mm/min y se bajó la herramienta 4mm como aparece en la Figura 16.

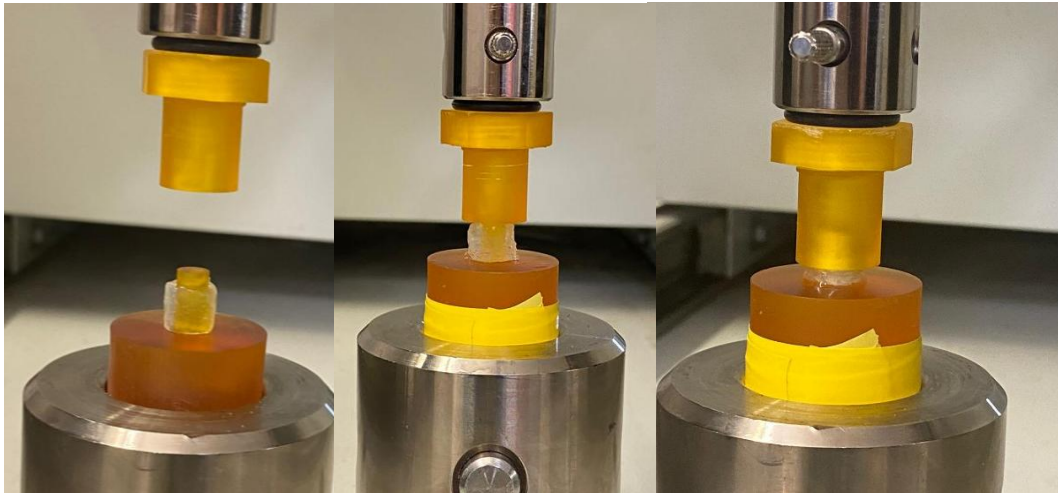


Figura 16. Diferentes fotografías de la prueba de compresión donde se observa la evolución de la muestra conforme pasa el tiempo, de su estructura original hasta el aplastamiento. Fuente: elaboración propia.

En el caso de la prueba de deformación por tracción, la velocidad fue de 10mm/min y la herramienta se elevó hasta la rotura de la muestra, que se podía detectar cuando aparecía un pico en la gráfica del ordenador como en la Figura 17. En este caso la muestra se colocó entre dos barras, una se mantuvo estática y la otra se elevaba forzando la muestra. Se puede apreciar en la Figura 18.



Figura 17. Gráfica que aparece por pantalla donde se ve el pico que indica la rotura de la muestra. Fuente: elaboración propia.

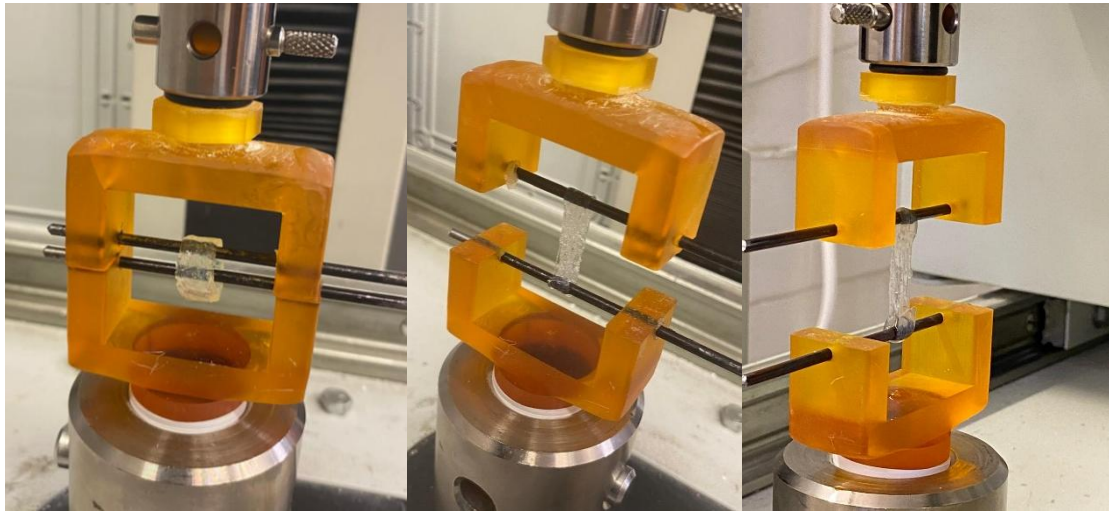


Figura 18. Diferentes fotografías de la prueba de tracción donde se observa la evolución de la muestra conforme pasa el tiempo, de su estructura original hasta su rotura. Fuente: elaboración propia.

Capítulo 5

Resultados

5.1 Resultados experimentales

5.1.1 Ensayo de compresión confinada

5.1.2 Ensayo de tracción

5.2 Desarrollo del modelo experimental

5.3 Introducción a Abaqus y planteamiento del modelo numérico

5.4 Desarrollo y resultados del modelo numérico

5.4.1 Método de elementos finitos

5.4.2 Modelo para la prueba de compresión confinada

5.4.3 Modelo para la prueba de tracción

5.5 Comparación del modelo experimental y numérico

5.5.1 Modelo de compresión confinada

5.5.2 Modelo de tracción

5.6 Discusión crítica

5.1 Resultados experimentales

5.1.1 Ensayo de compresión confinada

En esta sección se presentan los resultados obtenidos experimentalmente en las pruebas de deformación. Para la compresión confinada, las gráficas muestran el porcentaje de compresión en función de la fuerza aplicada en la Figura 19. Las muestras se disponen en los distintos lotes en los que se realizaron las pruebas. En estas gráficas las muestras no válidas ya han sido eliminadas.

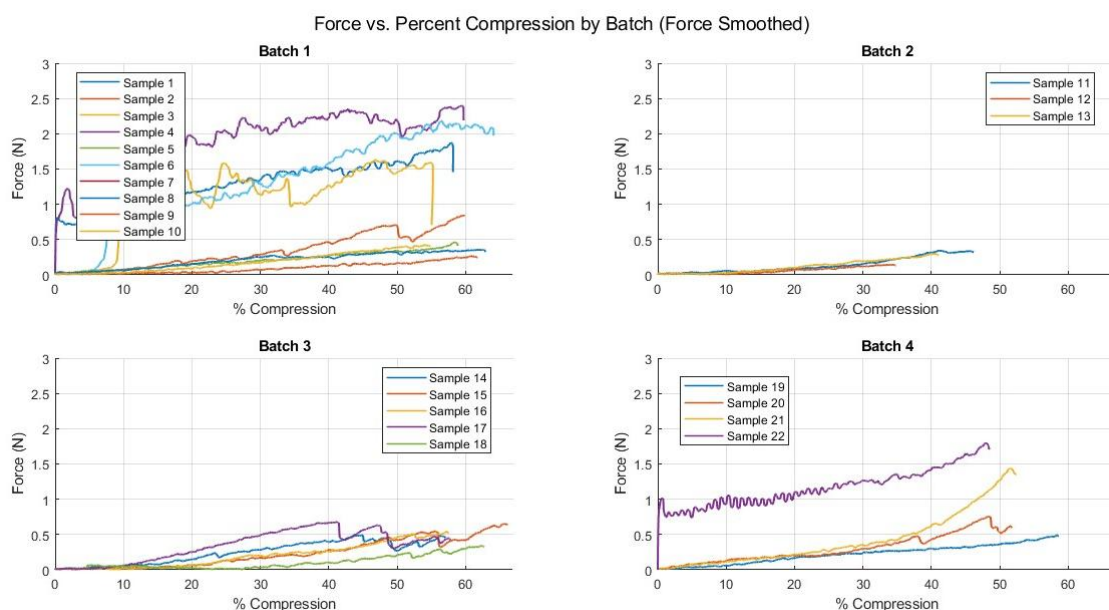


Figura 19. Curvas de porcentaje de compresión en función de la fuerza aplicada para las 22 muestras útiles divididas en 4 lotes. Fuente: elaboración propia.

A partir de estas gráficas obtenidas con MATLAB, se puede apreciar como en todas las muestras, la fuerza aumenta progresivamente durante la fase de compresión. Una vez alcanzado el pico máximo, todas las curvas muestran una rápida caída de la fuerza, seguida de una fase de meseta. La mayoría de las muestras presentan una región lineal inicial, típica de la deformación elástica. Posteriormente, algunos casos pasan a regiones no lineales con fluctuaciones, mesetas o ablandamiento, lo que indica inicio de reorganización estructural, posible expulsión de agua e inhomogeneidades.

En cuanto al análisis del comportamiento de los hidrogeles, se alcanzaron compresiones significativas en torno al 45-50%, siendo mayores en los lotes 1 y 3. Por otro lado, las fuerzas máximas en los lotes 2 y 3 rondaron los 0,5N y en los lotes 1 y 4 fueron más

dispersas. Las formas de las curvas son similares, pero presentan diferentes valores de los datos máximos, lo que sugiere una reproducibilidad deficiente.

Se obtienen algunas conclusiones a partir de estos resultados como que el recubrimiento que se puede apreciar en la Figura 20 puede haber actuado como refuerzo mecánico, pero también puede haber causado inestabilidad o limitación de la deformación natural del hidrogel. Las diferencias entre las curvas pueden deberse a variaciones en el espesor, la uniformidad o la adhesión del recubrimiento en cada muestra.

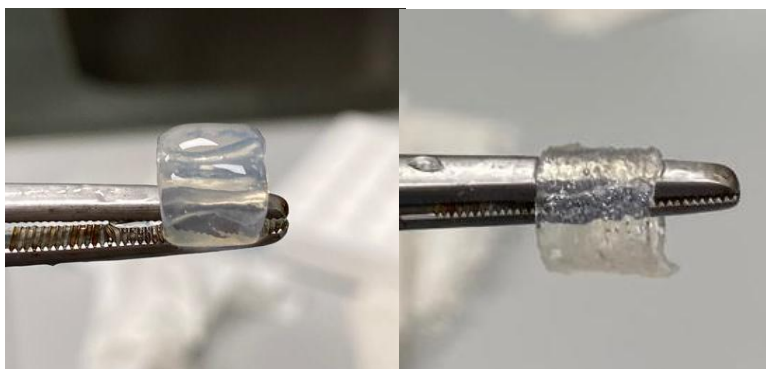


Figura 20. Recubrimiento en las muestras de hidrogeles. Fuente: elaboración propia.

5.1.2 Ensayo de tracción

Posteriormente, se iniciaron las pruebas de tracción donde se sometió al hidrogel a tensión hasta su rotura, la cual se aprecia claramente en las gráficas de la Figura 21 ya que se alcanza un pico y a partir de él la curva decae drásticamente. En este caso las 10 muestras que se imprimieron fueron útiles y se dividieron en 3 lotes. Las gráficas obtenidas son las siguientes:

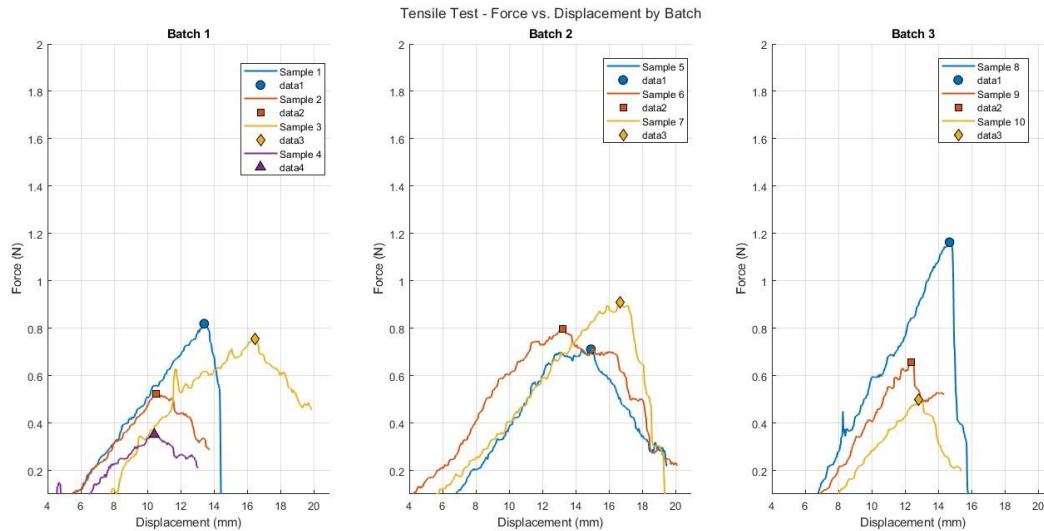


Figura 21. Curvas de desplazamiento en función de la fuerza en las pruebas de deformación con tracción para las 10 muestras útiles divididas en 3 lotes. Fuente: elaboración propia.

Para esta prueba se analiza cada lote por separado. El primero muestra la mayor variabilidad entre muestras. La fuerza máxima alcanzada oscila entre 0,7N y 0,85N, con curvas irregulares y onduladas. Esto puede indicar una delaminación local del recubrimiento. La rigidez inicial parece menor en comparación con los otros lotes, esto sugiere una respuesta mecánica más suave y menos consistente. Entre las posibles causas de este comportamiento esta la aplicación desigual del recubrimiento, diferencias de hidratación o agarre inconsistente durante la prueba.

Para el caso del segundo, las muestras son más consistentes entre sí, mostrando formas de curva similares. Todos alcanzan fuerzas máximas entre 0,8N y 0,9N, lo que indica un comportamiento más dúctil y homogéneo. La pendiente inicial es ligeramente mayor que en el Lote 1, lo que sugiere una rigidez moderada. Presenta un buen equilibrio entre la resistencia mecánica y la extensibilidad, probablemente debido a un recubrimiento más optimizado.

Por último, en el Lote 3 las fuerzas pico son las más altas, con una muestra que alcanza 1,2N, también presentan caídas bruscas al final de la curva, características de un fallo. Los desplazamientos son menores (alrededor de 14-16mm) y las pendientes pronunciadas indican una mayor rigidez. Este lote presenta el comportamiento más resistente, pero también el más frágil, posiblemente debido a un recubrimiento más rígido o a una red más rígida.

Estas son las gráficas que se utilizarán posteriormente para comparar con las obtenidas en la simulación computacional. Además, a partir de estos resultados se realiza el ajuste de parámetros del modelo que describe el comportamiento de los hidrogeles impresos.

5.2 Desarrollo del modelo experimental

Entre los diferentes modelos numéricos existentes elegimos el modelo hiperelástico de Ogden, ya que ha demostrado ser adecuado para el modelado de hidrogeles y para la caracterización mecánica de estructuras bioimpresas y tejidos blandos nativos. Especialmente en este caso en el que las pruebas mecánicas generan grandes deformaciones, es necesario este tipo de modelos, no lineales. Recordamos que los materiales hiperelásticos son aquellos que vuelven a su forma inicial después de una gran deformación.

Para implementar el modelo, primero caracterizamos el material de hidrogel mediante los experimentos realizados e identificamos los parámetros del material para el modelo de Ogden. A continuación, el siguiente paso es simular el comportamiento de estas estructuras bajo cargas de compresión-tensión de alta deformación. Finalmente, se realizará una validación de los resultados de la simulación utilizando los datos experimentales asociados [2].

El modelo hiperelástico de Ogden calcula la función de energía de deformación mediante los estiramientos principales que son magnitudes directamente medibles. La ecuación que rige este modelo es:

$$U = \sum_{i=1}^N \frac{2\mu_i}{\alpha_i^2} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_1^{-\alpha_i} \lambda_2^{-\alpha_i} - 3) \quad (6)$$

En la cual λ_i es el estiramiento y α_i y μ_i son constantes que determinan el comportamiento del material [18].

En un trabajo anterior de Celia Martín Martín se ajustó del modelo de Ogden de orden 2 para estas muestras y los parámetros obtenidos que se utilizarán en la simulación numérica fueron:

Tabla 4. Coeficientes de Ogden orden 2 para compresión. Fuente: elaboración propia.

Mu1 (KPa)	Alpha1 (adimensional)	D1
4,8464	1,5746	0
Mu2 (KPa)	Alpha2 (adimensional)	D2
4,8464	1,5742	0

Tabla 5. Coeficientes de Ogden orden 2 para tracción. Fuente: elaboración propia.

Mu1 (KPa)	Alpha1 (adimensional)	D1
0,5564	3,3782	0
Mu2 (KPa)	Alpha2 (adimensional)	D2
0,5565	3,3773	0

Para obtener estos coeficientes se utilizó MATLAB, y dentro de este programa la función 'lsqcurvefit'. Esta función minimiza la suma de los cuadrados de los residuos entre la curva experimental y la generada por el modelo de Ogden. La ecuación utilizada para este modelo es

$$T = \frac{\mu_1}{\alpha_1} \left(\lambda^{\alpha_1} - \lambda^{-\left(\frac{\alpha_1}{2}\right)} \right) + \frac{\mu_2}{\alpha_2} \left(\lambda^{\alpha_2} - \lambda^{-\left(\frac{\alpha_2}{2}\right)} \right) \quad (7)$$

donde λ es el factor de estiramiento y se ajustan los parámetros $\alpha_1, \mu_1, \alpha_2, \mu_2$. Se utiliza el modelo de segundo orden ya que de esta manera se ajusta mejor a la no linealidad que presenta el material. En MATLAB se implementó esta ecuación mediante una

función anónima que se puede pasar como argumento a la función 'lsqcurvefit'. También se utilizó la función 'optimoptions' para la optimización no lineal, concretamente para controlar el algoritmo de mínimos cuadrados. En esta función se estableció una tolerancia, así como los límites de iteraciones y evaluaciones de la función. También se limitaron los parámetros del modelo con el fin de evitar soluciones inválidas. Los resultados del código son los parámetros optimizados y la norma del residuo cuadrado, que es un reflejo de la calidad del ajuste, cuanto menor sea su valor mejor es el ajuste.

Se establece que este material es isotrópico, lo cual implica que las propiedades mecánicas y físicas son iguales en todas las direcciones. Cabe destacar que se ha establecido el valor 0 para los coeficientes D1 y D2 con el objetivo de simplificar la simulación. Esta aproximación es ideal e implica que el material es incompresible, es decir, que su volumen no varía al aplicar una tensión. Aunque es probable que tenga cierta compresibilidad, esta es insignificante en comparación con la gran deformación que experimenta.

5.3 Introducción a Abaqus y planteamiento del modelo numérico

La interfaz de scripts de Abaqus es una herramienta de programación basada en Python que permite interactuar con los modelos y datos utilizados en el software. A través de ella se pueden automatizar procesos dentro de Abaqus/CAE. También es posible crear y modificar componentes de un modelo, como piezas, materiales, cargas o pasos de análisis. Además, permite gestionar trabajos de simulación, acceder a bases de datos de salida y visualizar resultados. Ofrece una vía para integrar tareas de modelado, análisis y postprocesado desde scripts personalizados [3].

Para modelar el comportamiento hiperelástico de la aorta, se pueden emplear distintos modelos constitutivos disponibles en Abaqus. En este caso, el modelo de Ogden ofrece una representación precisa. Este modelo se formula a partir del tensor de deformación de Cauchy y está basado en la mecánica del continuo bajo la hipótesis de incompresibilidad, la cual está ampliamente aceptada para tejidos blandos debido a su alto contenido hídrico [17].

Los diferentes ensayos experimentales se simulan mediante el método de elementos finitos (EF) utilizando ABAQUS. La geometría empleada varía entre la prueba de compresión y la de tracción. Para la compresión confinada la pieza principal consiste en un cilindro de 6,41mm de diámetro interno, 9,05mm de diámetro externo y 8,24mm de longitud. En el otro caso de tracción el cilindro es de 9,97mm de diámetro interno, 12,72mm de diámetro externo y 7,96mm de longitud.

Los modelos computacionales se dividen en continuos y discretos. Los continuos muestran un resultado global mediante funciones polinómicas o exponenciales, mientras que los discretos modelan las fibras individualmente, de manera que la respuesta obtenida es más detallada en cuanto a la microestructura de la red. Para este estudio se utilizará un modelo continuo [19].

Posteriormente, para comparar los ensayos experimentales y computacionales, se determinó el error relativo en diferentes puntos de deformación siguiendo la Ecuación 8 donde RE es el error relativo, ϵ_e es el valor experimental y ϵ_c es el valor computacional [20].

$$RE = \left| \frac{\epsilon_e - \epsilon_c}{\epsilon_e} \right| \quad (8)$$

5.4 Desarrollo y resultados del modelo numérico

5.4.1 Método de elementos finitos

Para desarrollar el modelo numérico en Abaqus hay que comprender como funciona el método de elementos finitos. Se trata de un procedimiento numérico mediante el cual se alcanza una aproximación al resultado de deformaciones en un material debido a la aplicación de cargas y condiciones de frontera. El primer paso consiste en discretizar la geometría de la estructura mediante un conjunto de elementos finitos. Cada uno de estos elementos representa una porción de la estructura. Los elementos finitos están unidos entre sí mediante nodos que conforman la malla. El número de elementos por unidad de longitud, área o en una malla se denomina densidad de malla. En un análisis

de tensiones, los desplazamientos de los nodos son las variables fundamentales que calcula Abaqus, ya que, conocidos estos desplazamientos, se pueden determinar fácilmente las tensiones y deformaciones en cada elemento finito [21][22].

5.4.2 Modelo para la prueba de compresión confinada

A. Definición de la geometría

En este apartado se describe la configuración del módulo 'Part' para el diseño del modelo para la prueba de compresión confinada. La geometría del modelo se diseñó en Abaqus/CAE tomando las dimensiones promedio medidas experimentalmente. El modelo para esta prueba se conformó con 3 partes:

(1) El tubo que simula la muestra de hidrogel, es una pieza del tipo 3D deformable, con las medidas comentadas en el apartado 4.4, cilindro de 6,41mm de diámetro interno, 9,05mm de diámetro externo y 8,24mm de longitud. Para esta pieza se definieron 4 conjuntos y 2 superficies. Los conjuntos incluyeron el cilindro completo, la parte superior, la inferior y dos puntos definidos para establecer las condiciones de contorno posteriormente. En cuanto a las superficies, se definieron la superficie interna y la parte superior del cilindro.

(2) La placa es un rígido discreto también 3D. Este elemento es el encargado de transmitir la carga. En este caso la geometría consiste en un cuadrado de 12x12mm. El objetivo de esta parte es que en la simulación sea el elemento que desciende comprimiendo el hidrogel. Esta parte no tiene extrusión como la anterior, sino que es del tipo *shell planar*, de manera que no tiene grosor ya que es insignificante para la prueba. Para manejar esta pieza se define el conjunto que contiene todo el cuadrado y el conjunto que únicamente contiene el punto de referencia que se ha localizado en el centro de este. Para los elementos rígidos como es este caso, se definen puntos de referencia y se les atribuyen a ellos las interacciones o restricciones en lugar de al rígido completo, ya que el programa entiende que se comporta toda la pieza igual. Por último, también se creó una única superficie abarcando el cuadrado al completo.

(3) Para finalizar, la tercera pieza que conforma este modelo es un cilindro de nuevo, pero esta vez simula el confinamiento, de forma que su función en la simulación es evitar que el hidrogel se doble hacia dentro o que se realice cualquier otra deformación no deseada. Para ello, este cilindro se sitúa en el interior del hidrogel. Como tampoco tiene cargas asociadas ni se espera movimiento de este, se define de nuevo un sólido discreto rígido en 3D. Como el grosor tampoco tiene relevancia, se selecciona el tipo *shell*, pero esta vez no es plano si no que tiene extrusión para que tenga profundidad. Para las medidas se busca que sea más largo que el hidrogel para que sobresalga, por lo que con 11mm es suficiente. El diámetro es necesario que sea ligeramente menor que el diámetro interno del hidrogel para que encaje perfectamente, por lo que es de 6mm. Como se trata de un sólido rígido se define un punto de referencia en el centro y siguiendo los mismos pasos que en el caso anterior, se crean 2 conjuntos, uno para la pieza completa y otro para el punto de referencia. Para esta pieza, la superficie interesante para pasos posteriores es la externa.

B. Definición de los materiales y sus propiedades

El siguiente paso es la definición de materiales. Para esta prueba solamente es necesario definir un material que es el del hidrogel. Para ello, simplemente hay que implementar la información presentada en el apartado 5.2, ya que el objetivo es simular el modelo extraído a partir de los datos experimentales. Se había establecido que las muestras impresas presentaban un comportamiento hiperelástico isotrópico así que este es el seleccionado en el programa. Dentro de los diferentes modelos que ofrece Abaqus se selecciona el de Ogden de orden 2 con los coeficientes extraídos experimentalmente presentados en la Tabla 6. Las unidades han de ser consistentes en todo el modelo, por lo que las medidas están en mm y los coeficientes del modelo de Ogden en MPa.

Tabla 6. Coeficientes de Ogden orden 2 para compresión implementados en Abaqus. Fuente: elaboración propia.

Mu1 (MPa)	Alpha1 (adimensional)	D1
0,0048464	1,5746	0
Mu2 (MPa)	Alpha2 (adimensional)	D2
0,0048464	1,5742	0

Una vez definido el comportamiento del material, se asigna a una sección de alguna de las piezas, como resulta evidente lo asignamos al tubo que simula el hidrogel. Para los otros dos elementos del modelo no se define ningún material específico.

C. Ensamblaje y pasos de la simulación

En el siguiente módulo denominado ‘ensamblaje’ se colocan las piezas de manera que se adquiere la estructura del modelo que aparece en la Figura 22 y 23. Para reproducir el montaje experimental, el hidrogel se sitúa centrado en el origen, la placa en contacto con su cara superior y el cilindro de confinamiento en el interior del tubo de hidrogel.

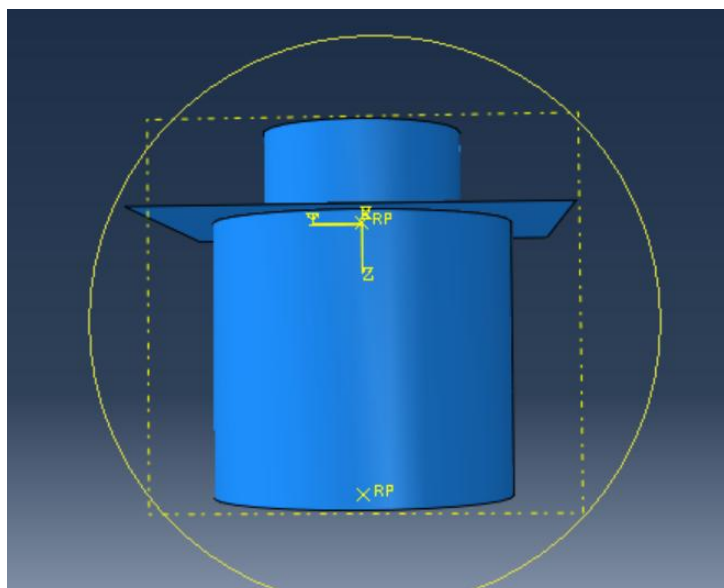


Figura 22. Ensamblaje del modelo de compresión. Fuente: elaboración propia.

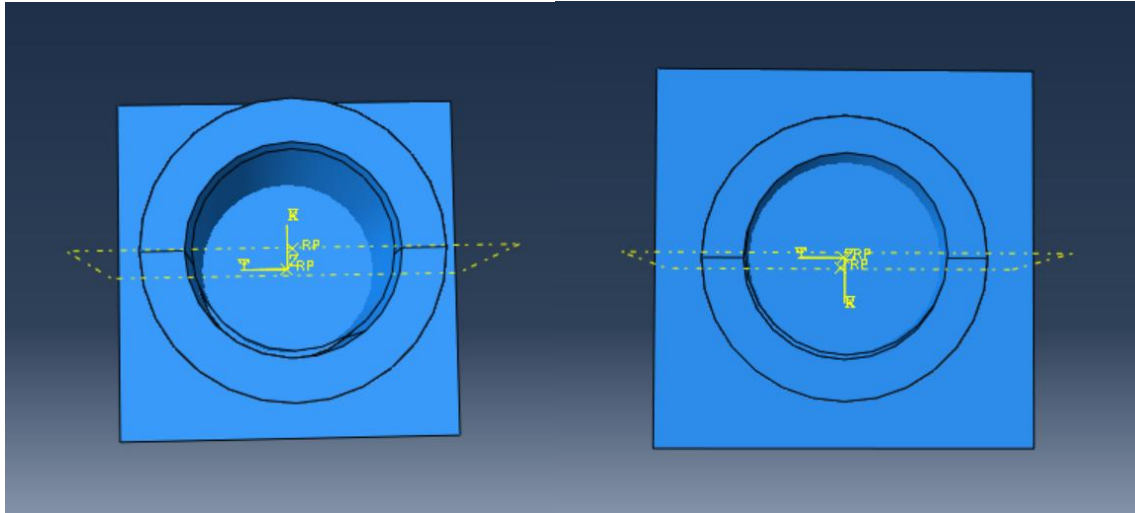


Figura 23. Ensamblaje del modelo de compresión vista inferior a la izquierda y superior a la derecha. Fuente: elaboración propia.

A continuación, se define un paso de tipo estático general que nombramos como 'Loading' para asociar el proceso de carga a este paso. El programa tiene predeterminado el paso 'Initial', donde el modelo está en reposo. Cuando se inicializa el movimiento pasa al paso creado manualmente como 'Loading', ya que tal y como se verá en el siguiente apartado, las restricciones y condiciones de contorno se asocian a este momento. También se incluyen requerimientos de salida que en este caso será el desplazamiento, ya que es lo que interesa ver. El otro requerimiento es del historial de desplazamiento y fuerzas, de las cuales interesa la fuerza de reacción, ambos parámetros del eje Z, que es en el eje en el que hemos aplicado la compresión, además, de entre todas las piezas, seleccionamos que estos valores sean de la placa, ya que es la que se desplaza y recibe la fuerza de reacción del hidrogel.

D. Interacciones, restricciones y condiciones de contorno

Como ya se ha adelantado en el apartado anterior, se asocian al paso 'Loading' las características de la prueba. Lo primero son las interacciones entre las distintas piezas que conforman el modelo. En la Figura 24 podemos apreciar las dos interacciones creadas. Para crearlas se utilizan las superficies y conjuntos. La primera es entre la parte interior del tubo del hidrogel y la superficie externa del tubo de confinamiento. La otra interacción se da entre la parte superior del tubo del hidrogel y la placa. Es necesario asociar estas interacciones con una propiedad que defina el tipo de contacto entre las partes. En este caso el comportamiento será tangencial y sin fricción.

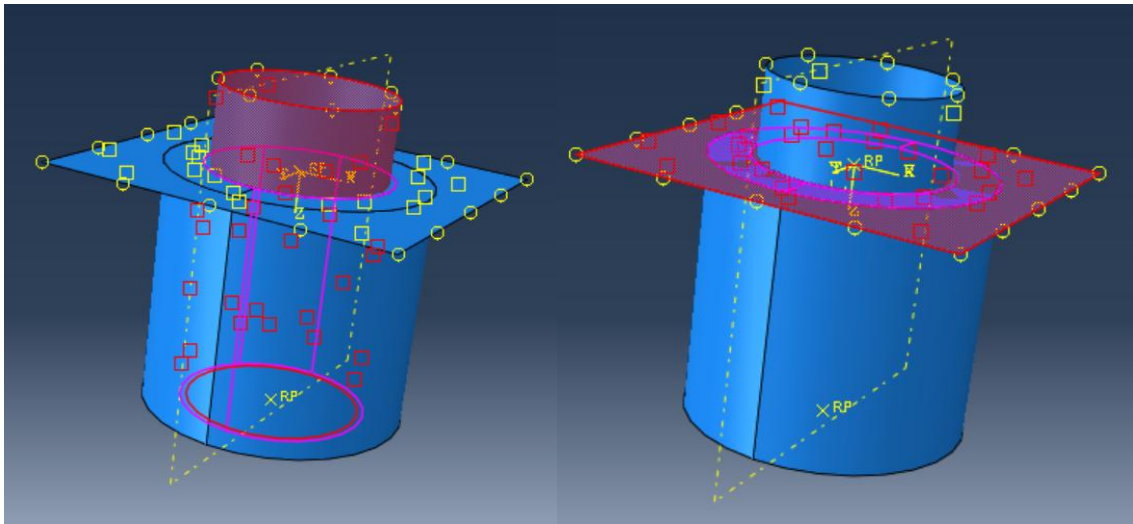


Figura 24. Interacciones del modelo de compresión. Fuente: elaboración propia.

El siguiente paso es definir las restricciones. Como tenemos dos sólidos rígidos se restringe su movimiento en este módulo. De esta manera, se crea 'RB-confinement' y 'RB-plate', ambos del tipo cuerpo rígido, seleccionando como cuerpo los elementos completos y como punto su correspondiente punto de referencia.

En cuanto a las condiciones de contorno, se crean 3 para asegurar el movimiento descendiente del hidrogel. La primera es para la parte inferior del cilindro de hidrogel. Esta condición es del tipo desplazamiento/rotación, no obstante, lo que se busca es que en el eje Y y en el eje Z, no haya movimiento, por lo que U2 y U3 se establecen a 0. Con esto se logra fijar la base y evitar que la muestra se desplace en los ejes no deseados, pero permitiendo movimiento en el eje X, ya que al aplastarse se ensanchará. Para la

rotación no se establece ningún valor ya que no interfiere. La segunda condición es para el cilindro de confinamiento, es del mismo tipo, desplazamiento/rotación, pero en este caso se establecen todos los ejes a 0, incluyendo los de rotación, para asegurar que no haya ningún tipo de movimiento. Por último, para la placa la condición será del mismo tipo que las anteriores, pero en este caso es el elemento que se mueve, únicamente en el eje Z positivo, por lo tanto, todos los demás ejes se seleccionan con un valor 0, y el eje Z se establece a 4, ya que es el valor que descendía la carga en la prueba experimental en el laboratorio.

E. Mallado

Una vez establecidas todas las condiciones, el siguiente paso es el mallado de las piezas. Como ya se adelantó en el punto 5.4.1, la finalidad de crear mallas es utilizar el método de elementos finitos. Debido a que la licencia para realizar este proyecto era de estudiante, el mallado está limitado a 1000 nodos, por lo que condicionó a que el tamaño de los elementos de la malla fuera mayor y no se pudo estudiar la convergencia de esta.

El primer elemento en ser mallado fue el cilindro de confinamiento. Se seleccionó una forma dominada por cuatro con una técnica libre y un algoritmo frente de avance, utilizando el aplastamiento mapeado donde fuera apropiado. El tamaño seleccionado fue de 1. El siguiente mallado es para la placa cuadrada. En este caso la forma y el tamaño son los mismos. Se pueden apreciar ambas mallas en la Figura 25.

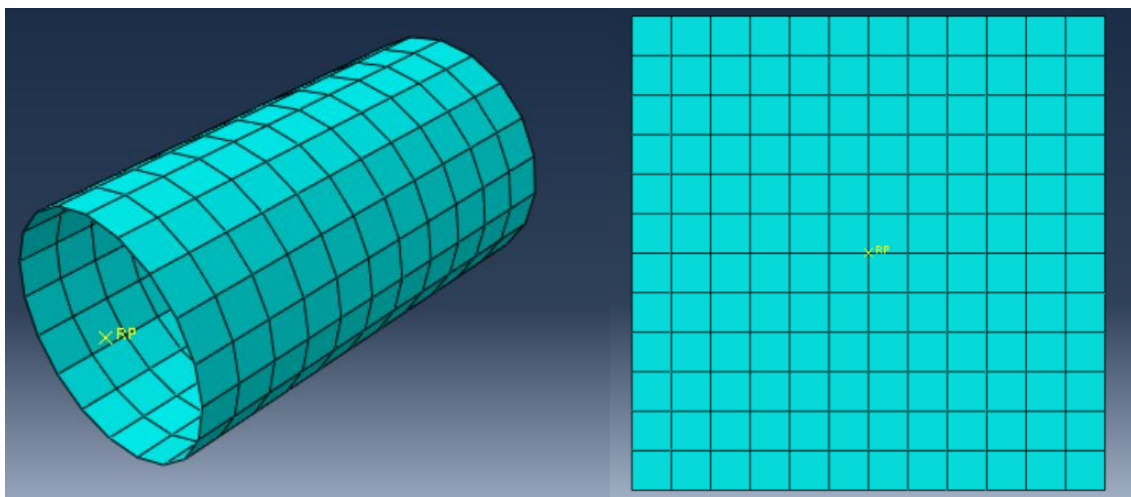


Figura 25. A la izquierda el mallado del confinamiento, a la derecha el mallado de la placa. Fuente: elaboración propia.

La tercera y última malla es para la propia muestra de hidrogel. Para esta malla la forma de los elementos seleccionada es hexagonal con una técnica estructurada. Para conseguir esta técnica se hizo una partición en el tubo mediante un plano que se puede apreciar con líneas discontinuas amarillas en la Figura 26. En cuanto al tamaño, es de nuevo de 1. En la Figura 26 se puede ver esta malla estructurada y en la Figura 27 el modelo completo mallado.

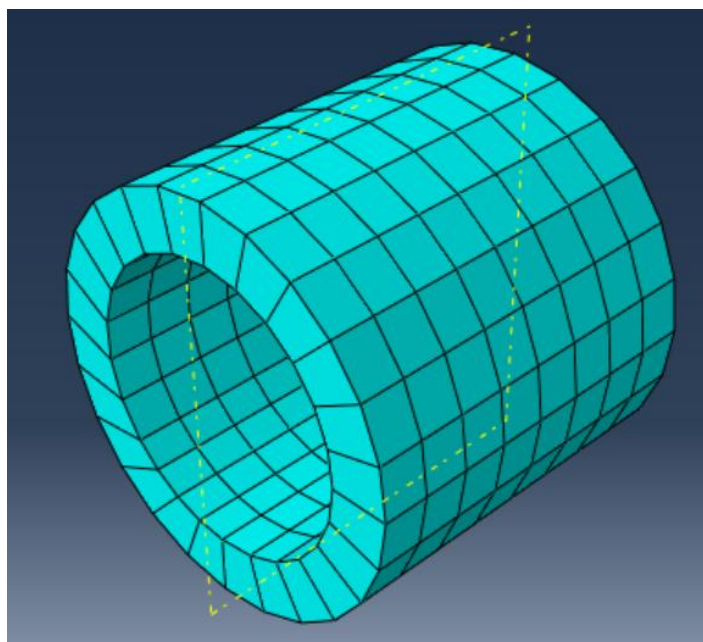


Figura 26. Mallado del cilindro de hidrogel. Fuente: elaboración propia.

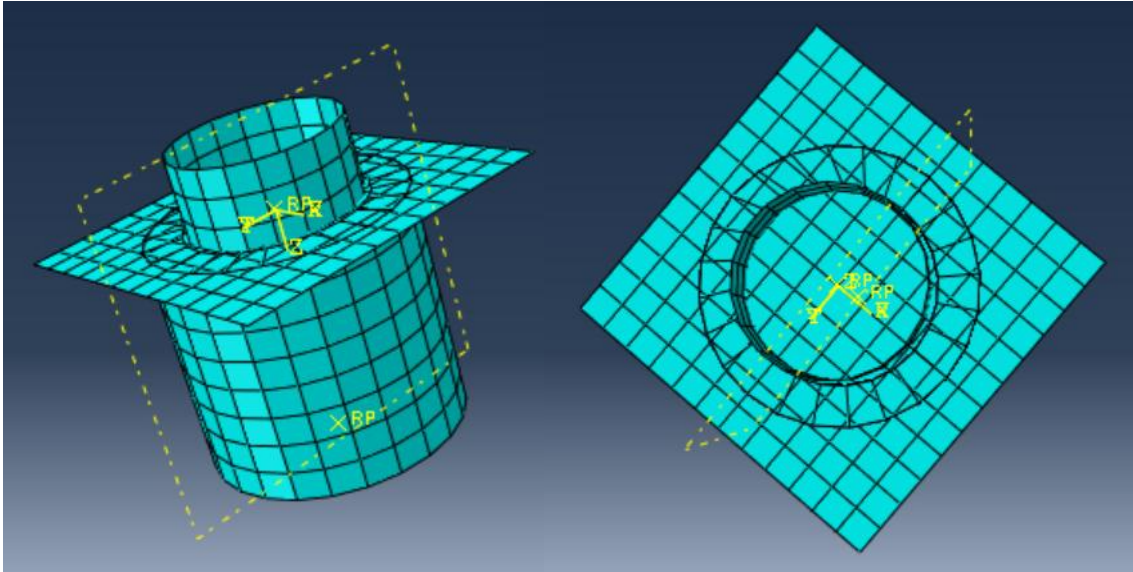


Figura 27. Mallado completo del modelo de compresión confinada. Fuente: elaboración propia.

F. Resultados

El siguiente módulo es denominado 'Job' y es donde se crea la tarea a llevar a cabo. Se crea un nuevo trabajo que se denominó 'ConfinedCompression'. El programa analiza esta tarea y cuando no aparecen alertas se puede pasar al módulo de visualización donde aparecen los resultados de la simulación, se pueden apreciar en las Figuras 28 y 29, en distintas perspectivas. Estos resultados se exportan para la comparación que se lleva a cabo en el siguiente apartado.

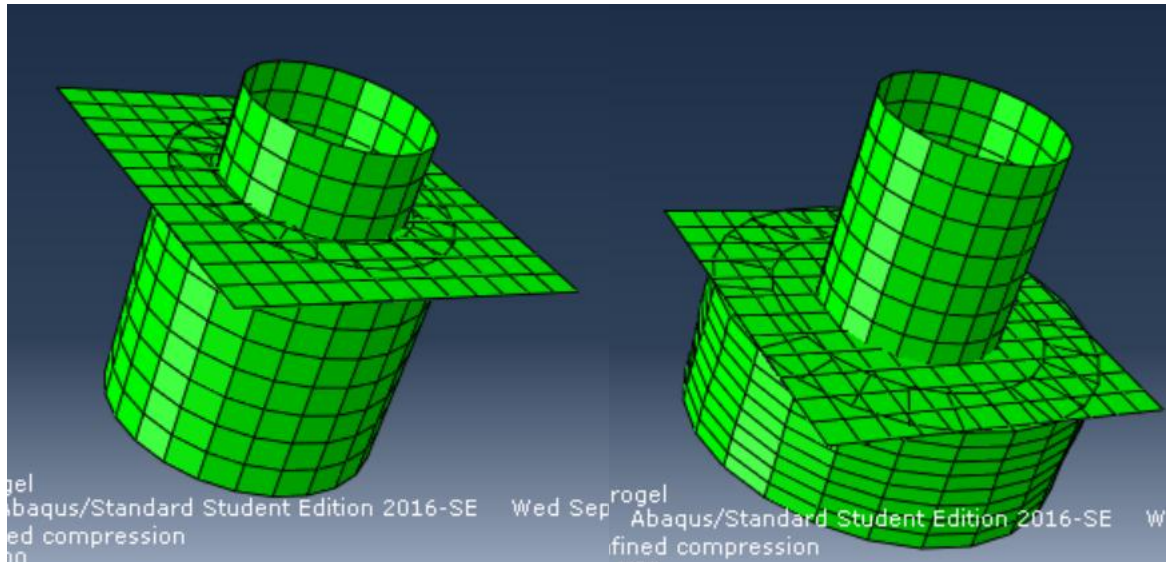


Figura 29. Comparativa del modelo antes de la simulación y después, con el hidrogel comprimido. Fuente: elaboración propia.

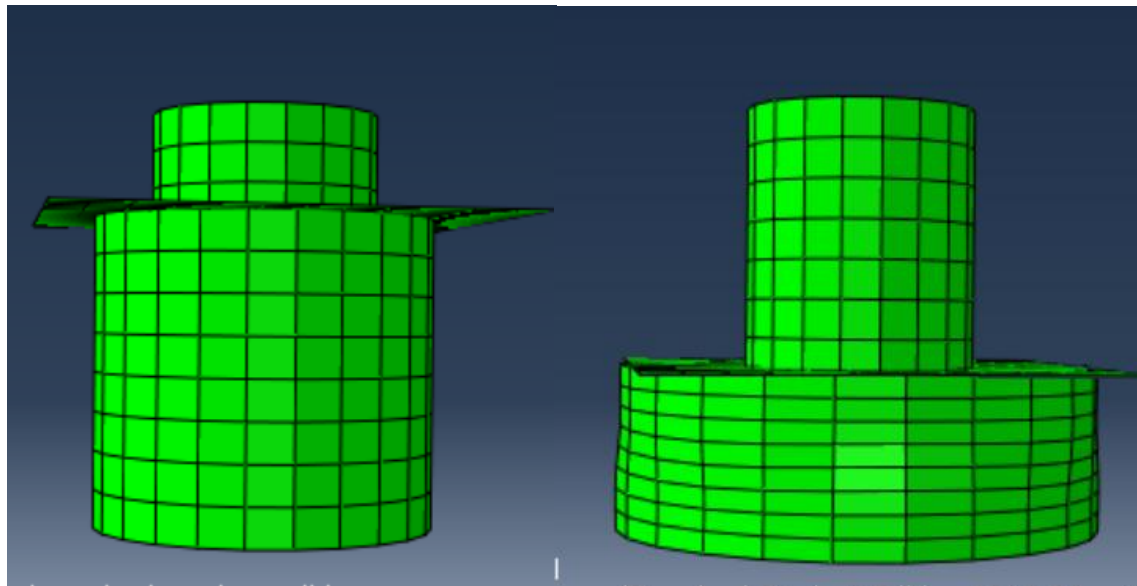


Figura 28. Comparativa del modelo antes de la simulación y después, con el hidrogel comprimido. Fuente: elaboración propia.

5.4.3 Modelo para la prueba de tracción

A. Definición de la geometría

En esta segunda prueba la geometría del modelo es distinta a la anterior, aunque sigue contando con 3 partes:

(1) El tubo que simula la muestra de hidrogel, es una pieza del tipo 3D deformable, con las medidas de 9,97mm para el diámetro interno, 12,72mm para el diámetro externo y 7,96mm para la longitud. Para esta pieza se definieron 3 conjuntos y 2 superficies. Los conjuntos fueron compuestos por el cilindro completo, la parte superior y la inferior. En cuanto a las superficies, siguiendo el mismo patrón que en la prueba anterior, se definieron la superficie interna y la parte superior del cilindro.

(2) En este caso las piezas 2 y 3 son idénticas geométricamente. Se trata de un cilindro 3D deformable de 15mm de extrusión, ya que debe ser más largo que el hidrogel. En cuanto al diámetro, es de 2mm, ya que tiene que ser inferior al del hidrogel. El objetivo de estas partes es que una se mantenga estática mientras la otra asciende tirando del hidrogel. Estas partes son del tipo *shell extrusion*, de manera que no tienen grosor ya que es insignificante para la prueba. Para manejarlas, en ambas se define el conjunto que contiene todo el cilindro y el conjunto que únicamente contiene el punto de referencia que se ha localizado en el centro de este. Por último, también se creó una única superficie abarcando la parte externa de cada cilindro.

B. Definición de los materiales y sus propiedades

Se definieron dos materiales: hidrogel y un material genérico para los cilindros de confinamiento. Para ello, de nuevo se implementa la información del apartado 5.2. Se selecciona el comportamiento hiperelástico isotrópico y concretamente se asigna el modelo de Ogden de orden 2 con los coeficientes extraídos experimentalmente presentados en la Tabla 7.

Tabla 7. Coeficientes de Ogden orden 2 implementados en Abaqus para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.

Mu1 (MPa)	Alpha1 (adimensional)	D1
0,0005564	3,3782	0
Mu2 (MPa)	Alpha2 (adimensional)	D2
0,0005565	3,3773	0

Una vez definido el comportamiento del material, se asigna a la sección que abarca el tubo que simula el hidrogel. Para los otros dos elementos del modelo se define un material genérico para que el programa funcione correctamente. Este material se define como elástico isotrópico, con módulo de Young de 2000Pa y radio de Poisson de 0,3. Este material se asigna a ambos cilindros de confinamiento.

C. Ensamblaje

En el siguiente módulo se colocan las piezas para imitar el montaje experimental de manera que se adquiere la estructura de la Figura 30. El hidrogel se sitúa centrado en el origen y los dos tubos se colocan dentro del hidrogel, uno en la parte inferior y otro en la superior.

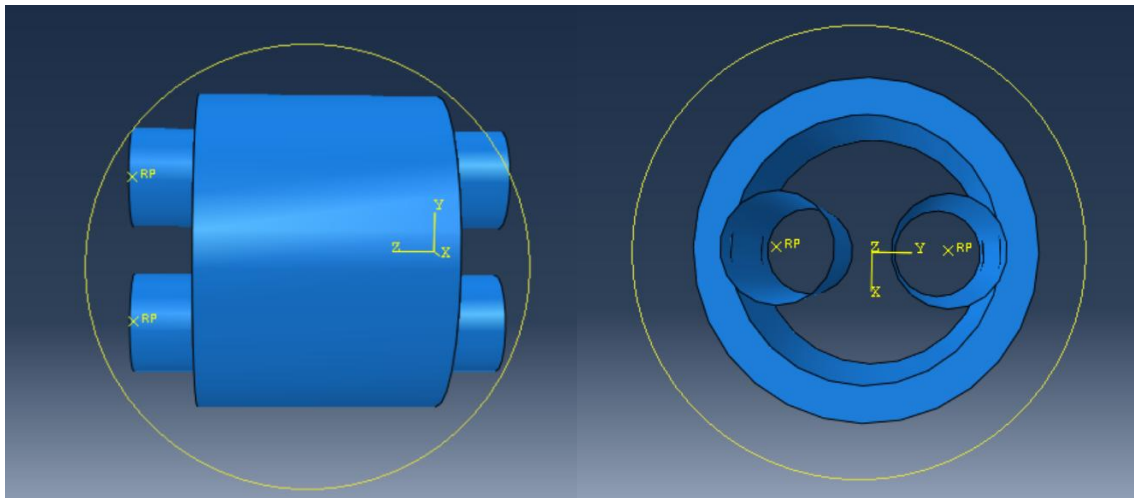


Figura 30. Modelo de tracción. Fuente: elaboración propia.

A continuación, se define el paso de 'Loading' siguiendo el mismo procedimiento que en la prueba de compresión confinada.

D. Interacciones, restricciones y condiciones de contorno

Las interacciones creadas son dos, una para la parte exterior del tubo de confinamiento superior con la superficie interna del tubo de hidrogel y otra exactamente igual, pero para el tubo de confinamiento inferior, ambas aparecen en la Figura 31. La propiedad que rige estas interacciones continúa siendo tangencial y sin fricción.

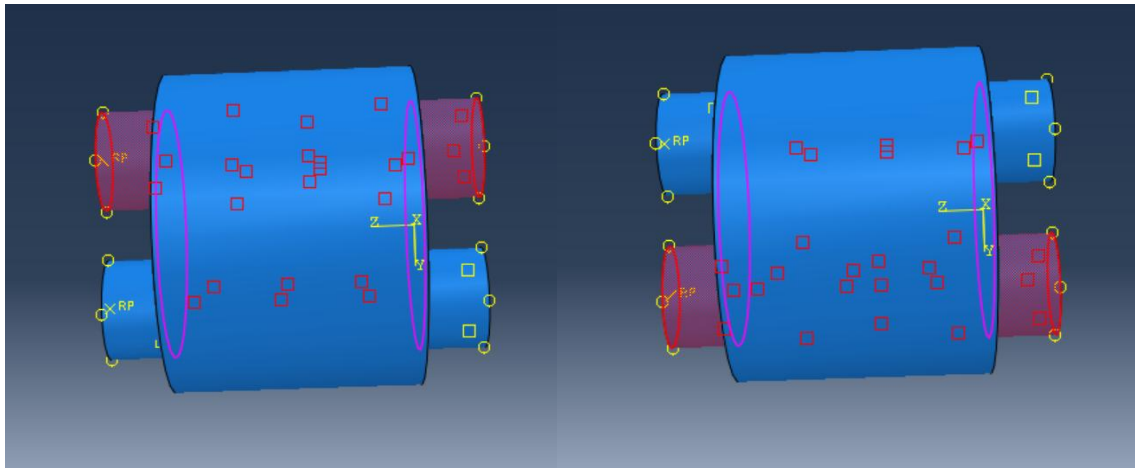


Figura 31. Interacciones del hidrogel con ambos tubos de confinamiento para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.

Para las restricciones se definen dos cuerpos rígidos, uno para cada tubo. En cuanto a las condiciones de contorno, se crean 3. La primera es el tubo de confinamiento superior, que es el que trasmite el movimiento. Esta condición es del tipo desplazamiento/rotación, el objetivo es que en el eje X y en el eje Z, no haya movimiento, por lo que U1 y U3 se establecen a 0, así como todos los ejes de rotación. El movimiento de ascenso en el eje Y, por lo que en U2 se establece el valor -14, ya que en las gráficas experimentales de tracción se observa que alrededor de ese valor suele romperse el material. La segunda condición es para el segundo cilindro de confinamiento, el inferior, en este caso se establecen todos los ejes a 0, incluyendo los de rotación, para asegurar que no haya ningún tipo de movimiento. Por último, para el hidrogel la condición será del mismo tipo que las anteriores, pero en este caso es el elemento que se deforma, por lo que no se establece valor fijo en U1 ni en U2, en el resto se pone a 0.

E. Mallado

El siguiente paso es el mallado de las piezas. El primer elemento en ser mallado fue el cilindro de confinamiento, ambos se realizaron de la misma manera. Se seleccionó como forma la dominada por cuatro con una técnica libre y un algoritmo frente de avance, utilizando el aplastamiento mapeado donde fuera apropiado. El tamaño seleccionado fue de 1. El siguiente mallado es para el cilindro de hidrogel. En este caso la forma es la dominada por hexágonos, con técnica de barrido y un algoritmo frente de avance, utilizando el aplastamiento mapeado donde fuera apropiado. Se pueden apreciar ambas mallas en la Figura 32 y Figura 33, además del mallado completo del modelo en la Figura 34.

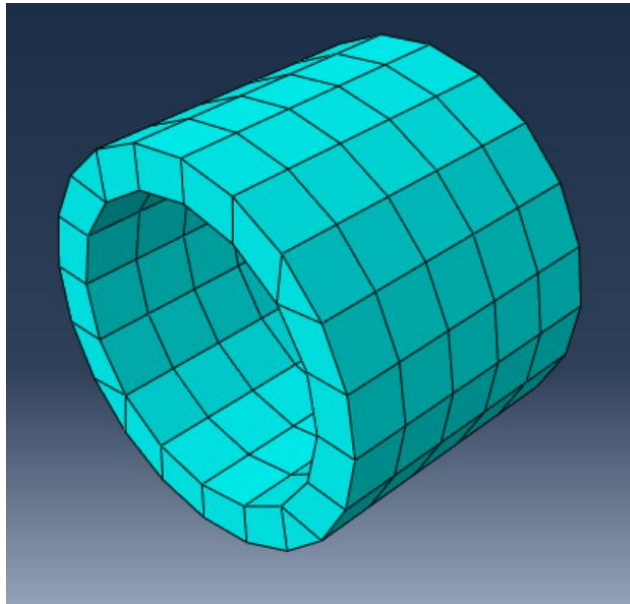


Figura 32. Mallado del tubo de hidrogel. Fuente: elaboración propia.

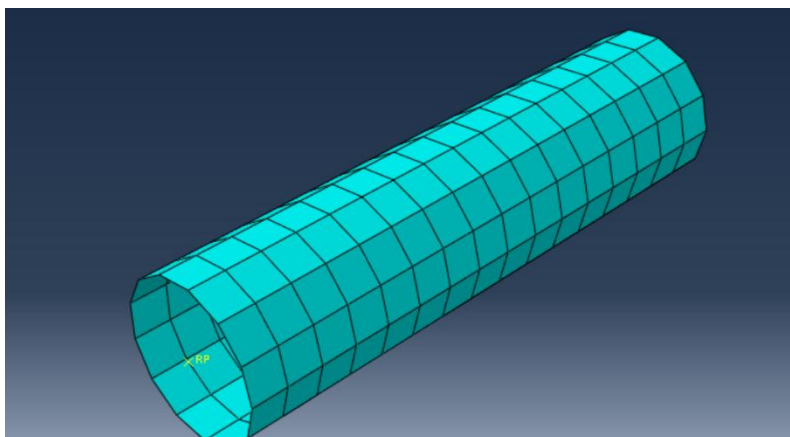


Figura 33. Mallado del tubo de confinamiento. Fuente: elaboración propia.

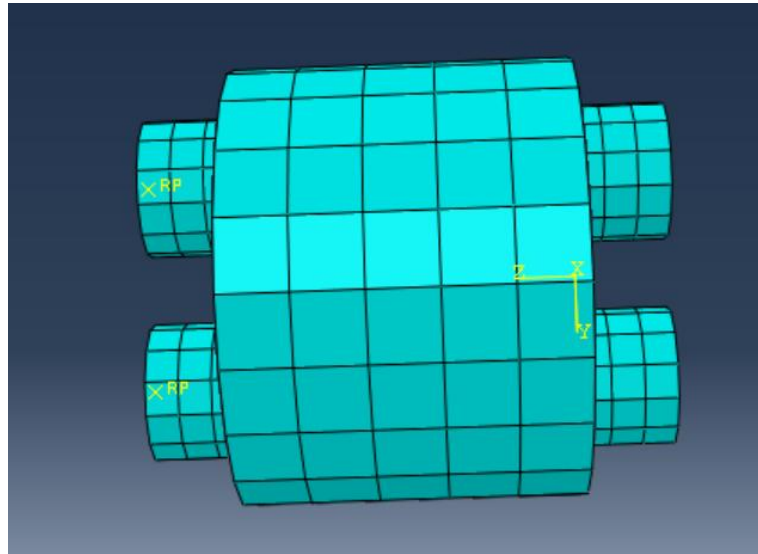


Figura 34. Mallado completo del modelo de tracción. Fuente: elaboración propia.

F. Resultados

De nuevo, se crea la tarea para ejecutar el modelo creado. En este caso, en el módulo de visualización aparecen los resultados de la Figura 35 y 36. Estos resultados se exportan para la comparación que se lleva a cabo en el siguiente apartado.

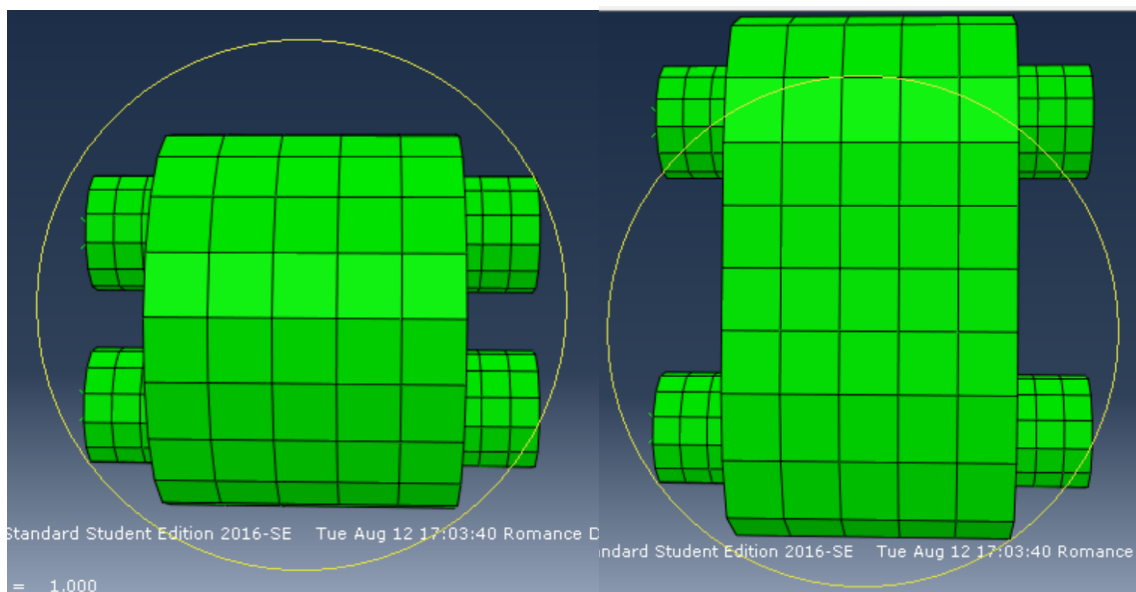


Figura 35. Comparativa del modelo antes de la simulación y después, con el hidrogel estirado. Fuente: elaboración propia.

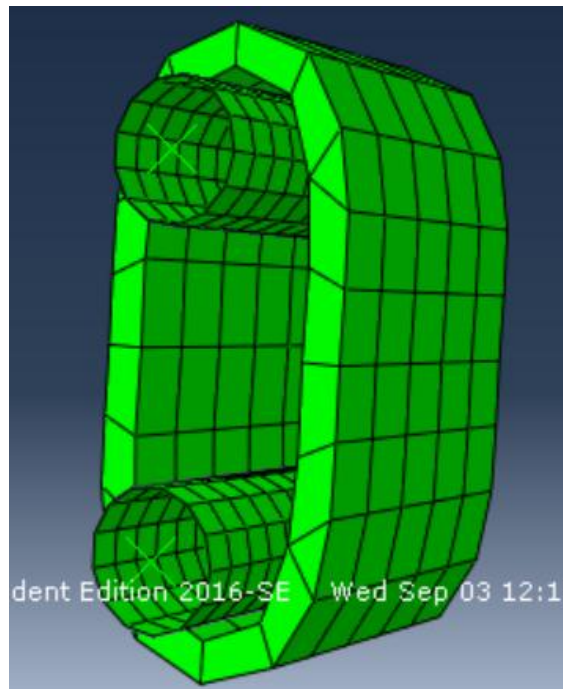


Figura 36. Hidrogel tras la simulación de tracción.
Fuente: elaboración propia.

5.5 Comparación del modelo experimental y numérico

5.5.1 Modelo de compresión confinada

A partir del modelo en Abaqus, se obtiene una curva en Excel con los datos extraídos en el punto de referencia de la placa que comprime el hidrogel. La fuerza de reacción que se detecta en el eje Y se coloca en el eje Y, mientras que en el eje X se presenta el porcentaje de compresión de la muestra obtenido a partir del desplazamiento de la placa dividido por la longitud inicial. De esta manera, se obtiene la curva naranja de la Figura 37.

Este gráfico se compara con la Figura 19 previamente presentada, la cual corresponde a los datos experimentales. Para ello se superponen ambas gráficas en una sola para que sea más sencilla dicha comparación y se obtiene la Figura 37.

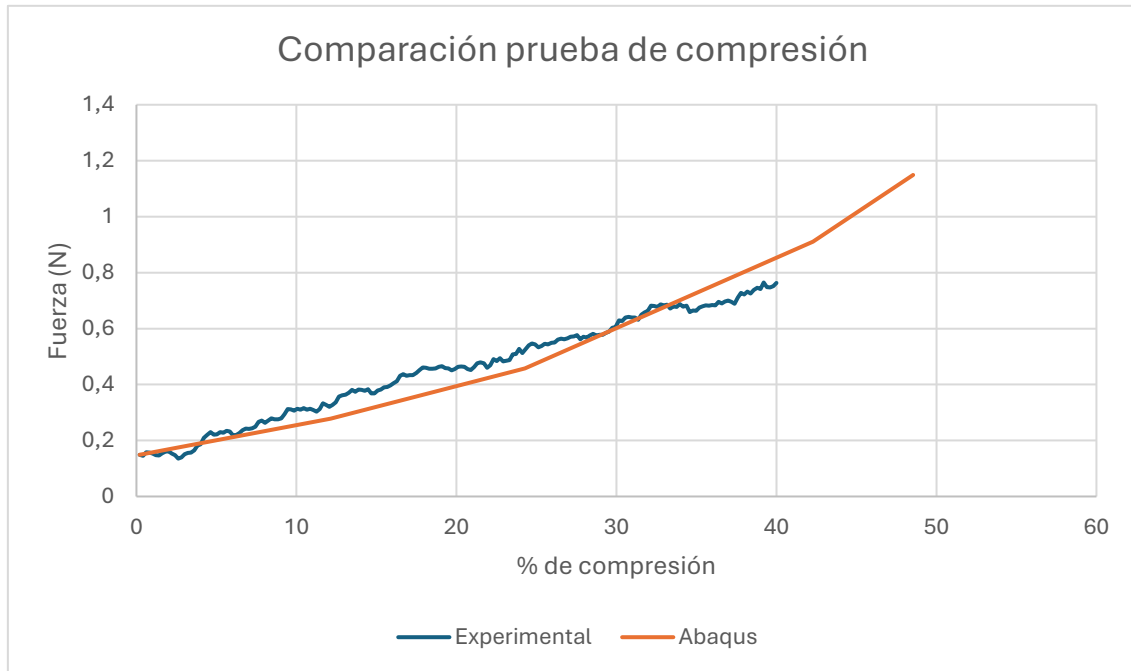


Figura 37. Comparación de la gráfica experimental y la obtenida con Abaqus para la prueba de compresión confinada. Fuente: elaboración propia.

Se puede apreciar que ambas curvas siguen una tendencia similar, a mayor porcentaje de compresión es necesaria más fuerza para comprimir la muestra. A pesar de que hay algunas zonas donde la simulación se aleja un poco de la curva experimental, en general se ajusta bastante bien. Para obtener una comparación más objetiva se calcula el error relativo en distintos puntos utilizando la Ecuación 8 y se halla el error relativo medio. El resultado obtenido es:

$$RE_{medio} = 0,13207$$

Una vez obtenido este valor, que es considerablemente bajo, se realiza la misma comparación para el otro modelo creado.

5.5.2 Modelo de tracción

La comparación obtenida para esta prueba se muestra en la Figura 38.

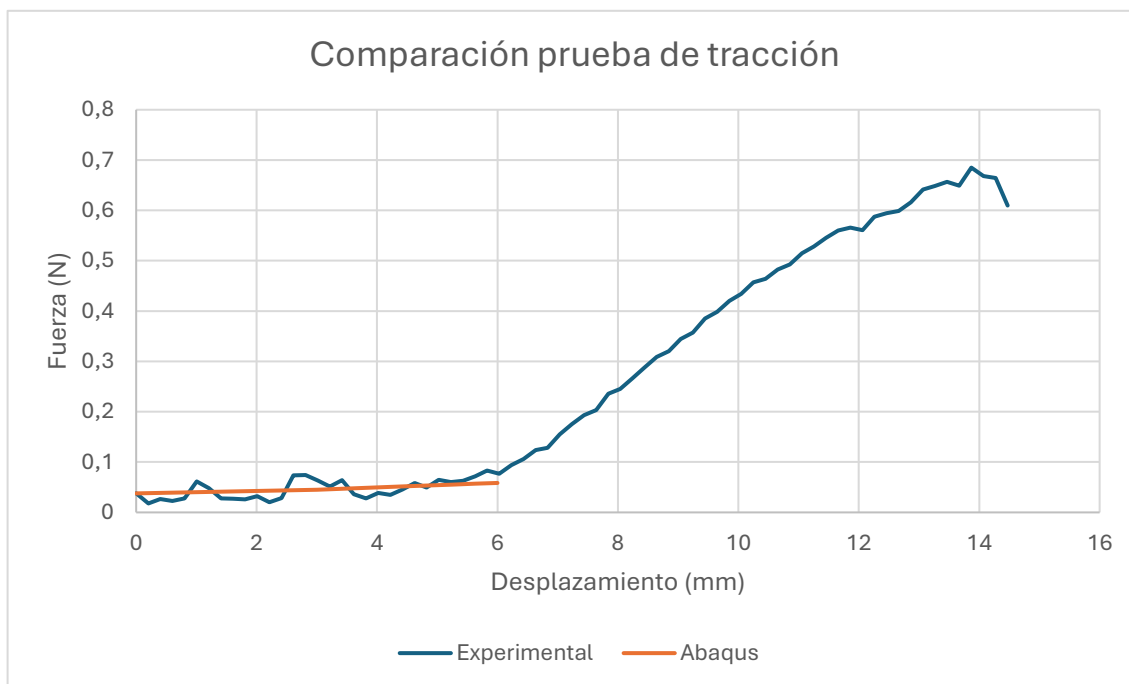


Figura 38. Comparación de la gráfica experimental y la obtenida con Abaqus para la prueba de tracción.
Fuente: elaboración propia.

Como resulta evidente, en esta ocasión no está tan bien ajustada como en el caso anterior. Lo primero que resalta es que la curva de la simulación se corta en 6mm, mientras que la de experimentación tiene su pico aproximadamente en 14mm, indicando que en ese punto es donde se rompe el hidrogel. Esto se debe a que la simulación falla y solo muestra los resultados hasta ese valor. Debido a esta discrepancia, se analiza el primer fragmento en detalle, mediante la Figura 39, teniendo en cuenta que la simulación debería haber seguido hasta 14mm.

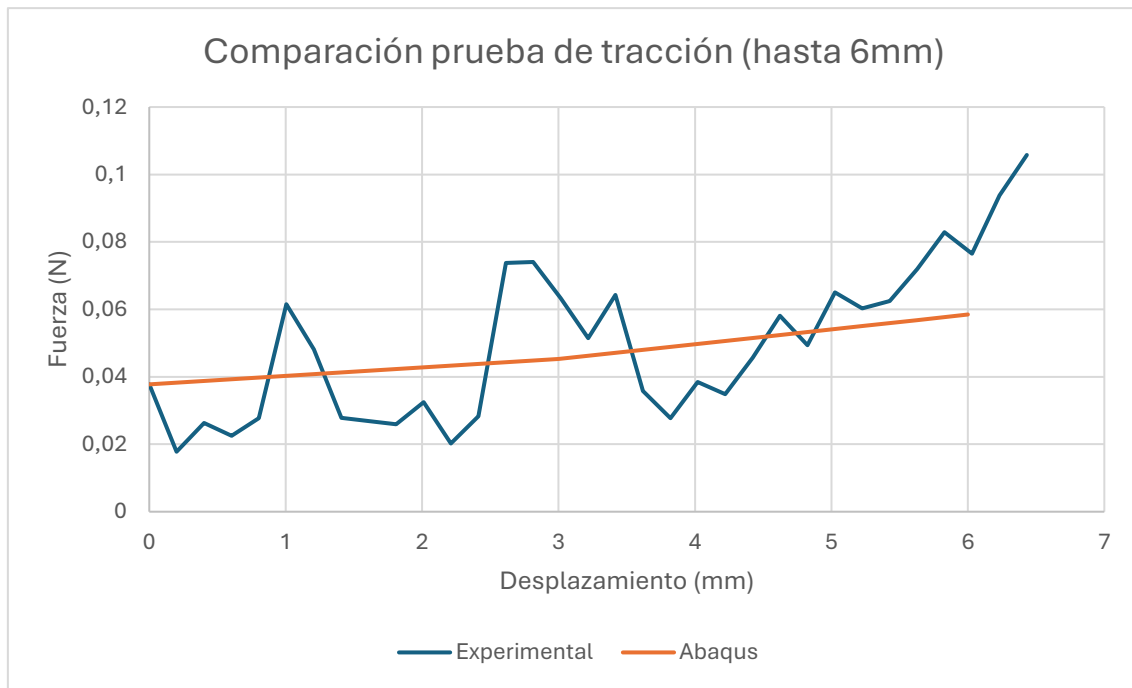


Figura 39. Comparación de la primera parte de la gráfica experimental y la obtenida con Abaqus para la prueba de tracción. Fuente: elaboración propia.

En este fragmento se puede apreciar que la curva experimental varía mucho mientras que la de Abaqus sigue una tendencia aproximadamente lineal, no obstante, ambas curvas toman valores similares e incluso se cruzan en varios valores. Para este rango de deformación baja el error relativo medio es:

$$RE_{medio(rango\ 0-6mm)} = 0,19042$$

El error en este rango es bastante bajo por lo que podría considerarse aceptable. No obstante, hay que tener en cuenta que no se ha podido simular la prueba al completo debido a errores en la simulación que impiden comparar correctamente con la experimentación, ya que este error relativo calculado solo es aplicable a la primera deformación de la muestra, luego Abaqus no consigue recrear la prueba.

5.6 Discusión crítica

La comparación de la prueba de compresión resulta más interesante ya que ha permitido evaluar la precisión del modelo de Abaqus mientras que en la prueba de tracción no se ha logrado hacer una comparación útil.

Las discrepancias en la prueba de tracción pueden deberse a distintas causas. Al realizar la simulación, el programa abortaba al sobrepasar los 6mm debido a una gran cantidad de errores, por eso la gráfica obtenida está limitada en ese valor. Al utilizar el modelo hiperelástico de Ogden, se asume que el material es isotrópico y puramente hiperelástico, pero en la realidad puede que el hidrogel no se esté comportando así, el hidrogel puede estar presentando comportamiento viscoelástico dependiente del tiempo, que explicaría por qué al aumentar el desplazamiento la deformación es tan excesiva que Abaqus no consigue simularla. También puede haber anisotropía que no se esté teniendo en cuenta. El fallo en el modelo también puede deberse a una inestabilidad en la simulación debido a excesivas distorsiones, además teniendo en cuenta que no se ha hecho un estudio de convergencia de la malla debido a la limitación en la licencia, la malla puede no ser suficientemente fina y no soportar la deformación impuesta.

En conclusión, la discrepancia observada puede deberse a la complejidad del material y muestra la necesidad de modelos más avanzados que capturen mejor las propiedades del material con el paso del tiempo y de una malla más robusta capaz de capturar grandes deformaciones.

Capítulo 6

Conclusión

6.1 Conclusiones generales

6.2 Limitaciones del estudio y propuesta de mejora

6.2.1 Limitaciones

6.2.2 Propuesta de mejora

6.3 Posibles aplicaciones clínicas futuras

6.1 Conclusiones generales

En este estudio se evaluó el potencial de los hidrogeles impresos en 3D como sustitutos vasculares. Para ello, se realizaron ensayos mecánicos de compresión confinada y tracción uniaxial, observándose que su rigidez y resistencia a la deformación son comparables a las de los vasos sanguíneos, confirmando que se trata de materiales blandos y elásticos.

A partir de los resultados experimentales, en un trabajo previo se ajustó el modelo constitutivo hiperelástico de Ogden de orden 2, cuyos coeficientes fueron empleados en simulaciones numéricas mediante Abaqus. Estas simulaciones reprodujeron de forma aproximada las curvas de deformación de las muestras, validando parcialmente la capacidad del modelo para predecir el comportamiento del material y reduciendo la necesidad de múltiples pruebas físicas.

La comparación entre los resultados experimentales y computacionales mostró una buena correlación en los ensayos de compresión. Sin embargo, en la prueba de tracción uniaxial se evidenciaron limitaciones a grandes deformaciones, lo que resalta la necesidad de incorporar una caracterización viscoelástica, por ejemplo, mediante series de Prony, para reflejar la dependencia temporal propia de los hidrogeles.

En conjunto, este estudio confirma que los hidrogeles son candidatos prometedores como sustitutos vasculares, gracias a su biocompatibilidad, capacidad de bioimpresión y propiedades mecánicas ajustables. Además, se presenta un modelo de simulación validado experimentalmente que constituye una primera aproximación para futuras investigaciones, orientadas a optimizar la representación del comportamiento complejo de estos materiales.

6.2 Limitaciones del estudio y propuesta de mejora

6.2.1 Limitaciones

Este trabajo presenta una serie de limitaciones que condicionan los resultados obtenidos. En primer lugar, se encontraron limitaciones en la caracterización

experimental. Como se ha comentado en el apartado anterior, la viscoelasticidad se podría haber modelado mediante series de Prony, pero debido a falta de tiempo no se han realizado las pruebas necesarias para ajustar estas series. En consecuencia, únicamente se ha modelado la parte hiperelástica, tratando el material como isotrópico, lo cual también se podría haber estudiado ya que podría llegar a comportarse como anisotrópico. Esta falta de información desemboca en un modelo que no captura correctamente todas las propiedades de los hidrogeles.

En cuanto a las limitaciones dentro del programa Abaqus, si bien permitió reproducir parcialmente la respuesta experimental en compresión, el tipo de licencia ha limitado el modelo creado. Lo idóneo habría sido hacer un estudio de convergencia de la malla en el que se establezca el tamaño adecuado para los nodos de forma que el modelo simule de la forma más realista posible el hidrogel. No obstante, esto no ha sido posible por lo que se utilizó el tamaño más pequeño posible para que el programa funcionara. También, en el caso de la prueba de tracción, en la experimentación se realizó hasta la rotura de la muestra, pero esto no fue posible recrearlo en Abaqus ya que el programa fallaba al detectar excesiva distorsión de los nodos. Esto hace que la simulación no sea del todo realista ya que no se puede llegar al pico máximo que se llegó experimentalmente.

En general, se han realizado distintas simplificaciones que habría que tener en cuenta, además de la variabilidad existente entre muestras que influye en la reproducibilidad de los resultados dificultando la validación completa del modelo numérico.

6.2.2 Propuesta de mejora

En futuros trabajos se podrían incluir ensayos de viscoelasticidad mediante pruebas de relajación de tensión o de fluencia y comprobar la posible anisotropía para ajustar otros modelos matemáticos. Además, con una licencia completa de Abaqus se haría un estudio de la convergencia de la malla para tratar de disminuir los fallos. Finalmente, una estandarización en la preparación de las muestras y en el protocolo experimental podría

reducir la variabilidad de manera que se mejorase la correlación entre los resultados experimentales y los computacionales.

6.3 Posibles aplicaciones clínicas futuras

Los resultados de este estudio, que demuestran las propiedades mecánicas de los hidrogeles, respaldan su potencial en diversas aplicaciones clínicas. La principal aplicación tratada en este estudio es el desarrollo de sustitutos vasculares. Como ya se ha comentado, las propiedades de elasticidad y resistencia, así como la compatibilidad hacen que sean materiales de gran interés. Además, es especialmente útil para vasos de pequeño calibre, en los que actualmente hay un mayor riesgo de trombosis e insuficiencia a largo plazo [1].

Con el avance en las técnicas de bioimpresión, junto con la adición de células, se pueden llegar a desarrollar hidrogeles con propiedades mecánicas y biológicas similares a los vasos. Este enfoque podría reducir el riesgo de rechazo [2].

En conclusión, este estudio proporciona una base sólida para que los hidrogeles impresos en 3D sean prometedores dentro del campo de la ingeniería biomédica, siendo una posible mejora en los tratamientos médicos. Con los modelos validados en este trabajo se reduce la necesidad de pruebas experimentales extensivas. Con las mejoras propuestas estos modelos podrían servir para el ensayo virtual de prótesis vasculares en medicina personalizada.

Bibliografía

- [1] D. B. Camasão y D. Mantovani, «The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances. A critical review», *Mater Today Bio*, vol. 10, p. 100106, mar. 2021, doi: 10.1016/J.MTBIO.2021.100106.
- [2] A. A. Soufivand y S. Budday, «Predicting the hyperelastic properties of alginate-gelatin hydrogels and 3D bioprinted mesostructures», *Scientific Reports*, vol. 13, n.º 1, pp. 1-11, dic. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-48711-3.
- [3] *Abaqus Scripting User's Manual*, Dessault Systèmes, 2011.
- [4] J. M. Rosiak y F. Yoshii, «Hydrogels and their medical applications», *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, vol. 151, n.º 1-4, pp. 56-64, may. 1999, doi: 10.1016/S0168-583X(99)00118-4.
- [5] T. C. Ho *et al.*, «Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine», *Molecules*, vol. 27, n.º 9, p. 2902, may. 2022, doi: 10.3390/MOLECULES27092902.
- [6] D. F. Williams, «Hydrogels in Regenerative Medicine», *Principles of Regenerative Medicine*, pp. 627-650, ene. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-809880-6.00036-9.
- [7] H. Chamkouri, «A Review of Hydrogels, Their Properties and Applications in Medicine», *Am J Biomed Sci Res*, vol. 11, n.º 6, pp. 485-493, feb. 2021, doi: 10.34297/ajbsr.2021.11.001682.

- [8] E. M. Ahmed, «Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review», *J Adv Res*, vol. 6, n.º 2, pp. 105-121, mar. 2015, doi: 10.1016/J.JARE.2013.07.006.
- [9] A. Revete, A. Aparicio, J. Molino, y D. Reginensi, «Desarrollo de hidrogeles en aplicaciones en biomedicina», *Gente Clave*, vol. 5, n.º 1, pp. 8-42, 2021. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9786942&info=resumen&idoma=ENG>
- [10] M. L. Oyen, «Mechanical characterisation of hydrogel materials», *International Materials Reviews*, vol. 59, n.º 1, pp. 44-59, 2014, doi: 10.1179/1743280413Y.0000000022.
- [11] R. N. Mitchell y F. J. Schoen, «Systemic Pathology: Diseases of Organ Systems», Philadelphia: Elviser, 2010.
- [12] A. Jafarinia *et al.*, «Modeling Anisotropic Electrical Conductivity of Blood: Translating Microscale Effects of Red Blood Cell Motion into a Macroscale Property of Blood», *Bioengineering*, vol. 11, n.º 2, p. 147, feb. 2024, doi: 10.3390/BIOENGINEERING11020147.
- [13] M. C. Fishbein y G. A. Fishbein, «Arteriosclerosis: facts and fancy», *Cardiovascular Pathology*, vol. 24, n.º 6, pp. 335-342, nov. 2015, doi: 10.1016/J.CARPATH.2015.07.007.
- [14] H. J. Patel y M. G. Deeb, «Ascending and arch aorta pathology, natural history, and treatment», *Circulation*, vol. 118, n.º 2, pp. 188-195, jul. 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690933.
- [15] C. T. Mierke, «Viscoelasticity Acts as a Marker for Tumor Extracellular Matrix Characteristics», *Front Cell Dev Biol*, vol. 9, p. 785138, dic. 2021, doi: 10.3389/FCELL.2021.785138.
- [16] E. Soudah Prieto, «Computational fluid dynamics indicators to improve cardiovascular pathologies», feb. 2016, doi: 10.5821/DISSERTATION-2117-96285.

- [17] C. M. García-Herrera, D. J. Celentano, M. A. Cruchaga, y G. V. Guinea, «Mechanical characterization of the human aorta: Experiments, modeling and simulation», *Advanced Structured Materials*, vol. 49, pp. 151-202, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-04265-7_7.
- [18] S. Mollaei *et al.*, «Hyperelastic constitutive model parameters identification using optical-based techniques and hybrid optimisation», *Int J Mech Mater Des*, vol. 20, n.º 3, pp. 233-249, 2024, doi: 10.1007/s10999-023-09673-6.
- [19] E. N. Ortega, P. B. Carmona, R. R.-M. Brea, J. E. M. Alfonso, J. A. S. Herrera, y E. R. Romo, «Modelización del comportamiento mecánico de hidrogeles de colágeno a partir de su microestructura», *Anales de Ingeniería Mecánica*, vol. 1, n.º 24, may. 2025, doi: 10.63450/aim.1.105.2025.
- [20] Á. Pérez-Benito, C. Huerta-López, J. Alegre-Cebollada, J. M. García-Aznar, y S. Hervás-Raluy, «Computational modelling of the mechanical behaviour of protein-based hydrogels», *J Mech Behav Biomed Mater*, vol. 138, p. 105661, feb. 2023, doi: 10.1016/J.JMBBM.2023.105661.
- [21] *Abaqus 2016 Documentation*, Dassault Systèmes, 2016. [En línea]. Disponible en: <http://130.149.89.49:2080/v2016/index.html>
- [22] S. A. Vargas-Díaz, y & Acevedo-Pérez, «Consideraciones para el Análisis de Pavimento Flexible y Rígido Mediante el Elementos Finitos con Aplicaciones de Abaqus», *Revista de Tecnología*, vol. 18, n.º 2, pp. 80-99, 2019. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9753488&info=resumen&idoma=ENG>