



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA  
SEDE QUITO  
CARRERA DE BIOMEDICINA**

**DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN COMPUTACIONAL DE UN HIDROGEL  
BIOIMPRIMIBLE PARA LA FABRICACIÓN DE UN PARCHE CARDÍACO DE  
INGENIERÍA DE TEJIDOS**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de:**

**Ingeniero Biomédico**

**AUTOR: CHRISTOPHER JOEL VEGA IZA**

**TUTOR: MICAELA NATALY VILLA ROSERO**

**Quito - Ecuador**

**2026**


## **CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Yo, Christopher Joel Vega Iza con documento de identificación N° 1752160877 manifiesto que:

Soy el autor y responsable del presente trabajo; y, autorizo a que sin fines de lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Quito, 11 de febrero del año 2026

Atentamente,



---

Christopher Joel Vega Iza  
1752160877

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE  
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Yo, Christopher Joel Vega Iza con documento de identificación No. 1752160877 expreso mi voluntad y por medio del presente documento cedo a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que soy autor del Trabajo Experimental: “DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN COMPUTACIONAL DE UN HIDROGEL BIOIMPRIMIBLE PARA LA FABRICACIÓN DE UN PARCHE CARDÍACO DE INGENIERÍA DE TEJIDOS”, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: Ingeniero Biomédico, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribo este documento en el momento que hago la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 11 de febrero del año 2026

Atentamente,



---

Christopher Joel Vega Iza  
1752160877

## CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Micaela Nataly Villa Rosero con documento de identificación N°0302002977 docente de la Universidad Politécnica Salesiana declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: “DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN COMPUTACIONAL DE UN HIDROGEL BIOIMPRIMIBLE PARA LA FABRICACIÓN DE UN PARCHE CARDÍACO DE INGENIERÍA DE TEJIDOS”, realizado por Christopher Joel Vega Iza con documento de identificación N° 1752160877, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajos Experimentales que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 11 de febrero del año 2026

Atentamente,



Micaela Nataly Villa Rosero  
0302002977

# Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a mis padres, quienes con sacrificio y esfuerzo hicieron posible mi educación para que pudiera alcanzar esta meta. A mi madre por ser mi motor, darme sus animos constantes e impulsarme a salir adelante. A mi padre, por su precencia y por estar atento a mis logros.

A mi hermana Helen, por ser una de las personas que me supo escuchar y apoyar en las decisiones de mi vida. A mi hermana Valentina, la cual me demostro que siempre hay que estar feliz en la vida a pesar de las adversidades.

A mis tias, por su cariño y palabras de aliento las cuales siempre estuvieron pendientes de mi dandome su apoyo incondicional.

A mi gran amigo el Ing. Danny Simba por escucharme en mis momentos de insertidumbre y demostrarme que la amistad no solo se queda en el colegio sino va mas alla.

A mis amigos de siempre, por las experiencias compartidas, las risas y por estar presentes en cada paso de este trayecto.

Finalmente de manera muy especial, a mi novia, una de las personas más importantes en mi vida se podria decir. Gracias por tu apoyo incondicional en cada etapa de mi carrera y por ser esa presencia atenta que me recordó siempre que no estoy solo. Gracias por darme ánimos y por escucharme cuando más lo necesitaba.

# Agradecimientos

Agradezco profundamente a mi tutora la Magister Micaela Nataly Villa Rosero, por haber sido esa luz al final del túnel en el tramo final de mi carrera; gracias por su comprensión y por aceptarme cuando otros no supieron como guiarme, su guía fue fundamental para concluir este trabajo. A mi familia, por ser mi soporte incondicional y el motor detrás de cada uno de mis pasos. Finalmente, a mis amigos, por su compañía, por los momentos compartidos y por brindarme su apoyo.

## Resumen

El desarrollo de hidrogeles para uso cardíaco actualmente presenta problemas de estabilidad mecánica, adhesión celular y comportamiento de bioimpresión. Estas dificultades se observan incluso en formulaciones ampliamente estudiadas como el metacrilato de gelatina (Gelatin Methacrylate, GelMA), el alginato y el diacrilato de polietilenglicol (Polyethylene Glycol Diacrylate, PEGDA)), las cuales, a pesar de presentar cierto grado de biocompatibilidad con el tejido cardíaco, se ven afectadas tanto en la reproducibilidad y la calidad al momento de fabricar parches destinados al miocardio. En este trabajo se emplean simulaciones de dinámica molecular como herramienta principal de análisis computacional. Este enfoque permite estudiar la estructura del hidrogel de PEGDA a escala nanométrica, así como su interacción con el medio acuoso y su respuesta ante condiciones dinámicas, lo que disminuye la necesidad de realizar ensayos experimentales repetitivos. Integrar estos métodos mejora la capacidad de anticipar el desempeño del material, disminuye el gasto experimental y facilita la formación académica en modelado multiescala.

**Palabras clave:** Hidrogel, PEGDA, Bioimpresión, Dinámica molecular, Simulación computacional, Parche cardíaco.

# Abstract

The development of hydrogels for cardiac use currently presents problems of mechanical stability, cell adhesion, and bioprinting behavior. These difficulties are observed even in widely studied formulations such as gelatin methacrylate (GelMA), alginate, and polyethylene glycol diacrylate (Polyethylene Glycol Diacrylate, PEGDA), which, despite exhibiting a certain degree of biocompatibility with cardiac tissue, are affected in terms of both reproducibility and quality when manufacturing patches for the myocardium. In this work, molecular dynamics simulations are used as the main computational analysis tool. This approach allows us to study the structure of the PEGDA hydrogel at the nanometric scale, as well as its interaction with the aqueous medium and its response to dynamic conditions, reducing the need for repetitive experimental testing. Integrating these methods improves the ability to anticipate the performance of the material, reduces experimental costs, and facilitates academic training in multiscale modeling.

**Keywords:** Hydrogel, PEGDA, Bioprinting, Molecular dynamics, Computational simulation, Heart patch

# Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>ix</b>
<b>Resumen</b>	<b>xi</b>
Lista de símbolos . . . . .	XV
Lista de abreviaturas . . . . .	XV
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
1.1 Antecedentes . . . . .	1
1.2 Planteamiento del problema . . . . .	3
1.3 Justificación . . . . .	3
1.4 Objetivos . . . . .	5
1.4.1 Objetivo general . . . . .	5
1.5 Alcances y Limitaciones . . . . .	5
1.5.1 Alcances . . . . .	5
1.5.2 Limitaciones . . . . .	5
<b>2 Marco Teórico</b>	<b>7</b>
2.1 Hidrogeles como biomateriales para ingeniería de tejidos . . . . .	7
2.1.1 Definición y características generales de los hidrogeles . . . . .	7
2.1.2 Clasificación general de los hidrogeles (naturales y sintéticos) . . . . .	7
2.1.3 Ventajas y limitaciones de los hidrogeles como andamios . . . . .	9
2.1.4 Propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles . . . . .	10
2.1.5 Hinchamiento y estabilidad estructural . . . . .	10
2.2 Hidrogeles sintéticos en sistemas bioimprimibles . . . . .	11
2.2.1 Hidrogeles sintéticos y control de propiedades . . . . .	11
2.2.2 Requisitos de los hidrogeles para bioimpresión . . . . .	11
2.2.3 Limitaciones y desafíos en hidrogeles sintéticos bioimprimibles . . . . .	11
2.3 Bioimpresión tridimensional basada en hidrogeles . . . . .	12
2.3.1 Concepto general de bioimpresión 3D . . . . .	12
2.3.2 Biotintas y criterios generales de impresión . . . . .	12
2.3.3 Limitaciones del proceso de bioimpresión . . . . .	13
2.4 Ingeniería de tejidos cardíacos y parches cardíacos . . . . .	13
2.4.1 Ingeniería de tejidos: fundamentos generales . . . . .	13
2.4.2 Parche cardíaco: concepto y requisitos generales . . . . .	13

---

2.5	Simulación computacional aplicada a biomateriales . . . . .	14
2.5.1	Modelado y simulación computacional en biomateriales . . . . .	14
2.5.2	Escalas de simulación y variables analizadas . . . . .	14
2.6	Dinámica molecular aplicada a hidrogeles . . . . .	15
2.6.1	Fundamentos de la dinámica molecular . . . . .	15
2.6.2	Aplicaciones y limitaciones en el estudio de hidrogeles . . . . .	15
2.6.3	Software de simulación molecular . . . . .	15
2.6.4	Integración de simulación y diseño de hidrogeles . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Metodología</b>	<b>17</b>
3.1	Herramientas de Simulación . . . . .	17
3.1.1	Software de dinámica molecular . . . . .	17
3.1.2	Campo de fuerza . . . . .	17
3.1.3	Aceleración por GPU . . . . .	18
3.1.4	Visualización y análisis estructural . . . . .	18
3.2	Construcción del modelo del hidrogel . . . . .	18
3.2.1	Modelo de hidrogel pre-entrecruzado . . . . .	18
3.2.2	Solvatación del sistema . . . . .	19
3.3	Protocolos de simulación . . . . .	19
3.3.1	Minimización de energía . . . . .	19
3.3.2	Equilibración en NVT . . . . .	20
3.3.3	Equilibración en NPT . . . . .	20
3.3.4	Simulación de producción (MD) . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>22</b>
4.1	Resultados y Discusión . . . . .	22
4.1.1	Análisis estructural del hidrogel . . . . .	22
4.1.2	Estabilidad estructural . . . . .	23
4.1.3	Propiedades derivadas del modelo . . . . .	24
4.1.4	Implicaciones para el diseño del parche cardíaco . . . . .	25
<b>5</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones</b>	<b>27</b>
5.1	Conclusiones . . . . .	27
5.2	Recomendaciones . . . . .	28
	<b>Bibliografía</b>	<b>29</b>

## Lista de símbolos

Símbolo	Descripción	Unidad
$E$	Energía total del sistema	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$E_{\text{pot}}$	Energía potencial del sistema	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$E_{\text{kin}}$	Energía cinética del sistema	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$F_{\text{max}}$	Fuerza máxima durante la minimización de energía	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{nm}^{-1}$
$r$	Distancia interatómica	nm
$t$	Tiempo de simulación	ps, ns
$T$	Temperatura del sistema	K
$P$	Presión del sistema	bar
$V$	Volumen de la caja de simulación	$\text{nm}^3$
$RMSD$	Desplazamiento cuadrático medio	nm

## Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
3D	Tridimensional
4D	Cuatridimensional (respuesta dependiente del tiempo o estímulos)
CFD	Dinámica de Fluidos Computacional (Computational Fluid Dynamics)
CHARMM	Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics
DM	Dinámica molecular
ECM	Matriz extracelular (Extracellular Matrix)
FEA	Análisis por Elementos Finitos (Finite Element Analysis)
FEM	Método de Elementos Finitos (Finite Element Method)
GelMA	Metacrilato de gelatina (Gelatin Methacryloyl)
MD	Dinámica molecular (Molecular Dynamics)
NPT	Ensamble a número de partículas, presión y temperatura constantes
NVT	Ensamble a número de partículas, volumen y temperatura constantes
PEG	Polietilenglicol
PEGDA	Polietilenglicol diacrilato
RMSD	Desplazamiento cuadrático medio (Root Mean Square Deviation)
UCSF	University of California, San Francisco
UV	Radiación ultravioleta

# 1 Introducción

## 1.1. Antecedentes

La ingeniería de tejidos ha evolucionado como un campo interdisciplinario dedicado al desarrollo de materiales capaces de imitar la arquitectura, las propiedades mecánicas y la funcionalidad de los tejidos biológicos. Por eso sirven como base para fabricar parches, andamios y otros modelos biológicos. Estos materiales cambian según el tipo de polímero, la cantidad de entrecruzamiento y las condiciones en las que se usan [5]. Algunos, como el colágeno, son muy blandos, otros, como GelMA, dependen demasiado de la temperatura [6], el alginato se gelifica fácil, pero no se adhiere bien a las células [14], y PEGDA, que es más estable, tampoco tiene sitios naturales para adhesión celular. Esto hace difícil lograr hidrogeles que aguanten movimiento, conduzcan señales o mantengan su forma en el corazón [20].

Los parches cardíacos, desde el punto de vista de la ingeniería de tejidos, son considerados como scaffolds diseñados para promover la regeneración del tejido miocárdico más que simples estructuras impresas. Estos andamios (scaffolds) funcionan como soportes temporales que se integran al tejido dañado, ayudando a su estabilización y remodelación. Tras un infarto de miocardio, el parche se enfrenta a un microambiente postinfarto caracterizado por inflamación, cambios mecánicos y reorganización tisular, lo que añade exigencias sobre el material implantado [13]. Así, las propiedades estructurales y fisicoquímicas del scaffold, incluyendo estabilidad, integridad y comportamiento ante deformaciones dinámicas, son cruciales para su rendimiento. Por lo tanto, el diseño de hidrogeles para estos parches no se basa solamente en aspectos de fabricación, sino también en su funcionalidad como soporte activo dentro de un entorno biológico dinámico.

Además de su función estructural, un parche cardíaco debe mantener compatibilidad eléctrica con el tejido miocárdico circundante [15]. La conductividad eléctrica del material es necesaria para permitir la propagación continua del potencial de acción cardíaco a través de la zona tratada.

Una falta de continuidad eléctrica entre el parche y el tejido nativo puede alterar la sincronización de la contracción, aumentando el riesgo de arritmias por desconexión eléctrica del parche.

La bioimpresión 3D ha surgido como una alternativa para fabricar estructuras biomiméticas mediante la deposición controlada de biotintas a base de hidrogel. En los sistemas de extrusión, parámetros como presión, temperatura, viscosidad y velocidad influyen directamente en la viabilidad celular y la resolución geométrica del material depositado [18]. Aunque este

método permite crear parches o andamios más complejos, cuando uno de estos parámetros cambia, la pieza pierde forma, se deforma o daña las células que lleva dentro [21]. Por eso es difícil repetir siempre el mismo resultado, incluso usando el mismo hidrogel [17].

El uso de herramientas de simulación computacional se ha convertido en un apoyo crítico para entender y predecir el comportamiento de los hidrogeles en diferentes escalas. El análisis de elementos finitos se utiliza para simular cómo se deforma y reacciona un hidrogel ante cargas mecánicas [21]. Además, la dinámica de fluidos computacional (CFD) permite simular el flujo dentro de la boquilla durante la bioimpresión y predecir el esfuerzo cortante que experimentan las células [18]. En conjunto, estas herramientas computacionales permiten comprender el comportamiento mecánico y reológico del hidrogel en condiciones de trabajo; además, la dinámica molecular permite ver cómo se comportan las cadenas del polímero a escala atómica, cómo se acomodan y cómo reaccionan con el agua o con otros grupos químicos [11, 12].

Los métodos de optimización, como diseños de experimentos o algoritmos bayesianos, reducen el tiempo de prueba y error y mejora la calidad de las estructuras impresas [9], también ayuda a entender por qué ciertos hidrogeles funcionan mejor que otros. Aun con estos avances, sigue existiendo una limitación importante: un método unificado que junte la parte molecular, la simulación mecánica y la impresión en un solo flujo de trabajo [17].

Con este propósito, la simulación de dinámica molecular (MD) es una herramienta especialmente útil para sistemas poliméricos como el PEGDA a escala nanométrica para estudiar la estructura, estabilidad y comportamiento mecanoquímico de la red polimérica en agua o en condiciones de entrecruzamiento [11]. Aunque presenta altos costos computacionales y tiempos extensos de cálculo, su uso combinado con técnicas de modelado multiescala contribuye a reducir la dependencia de ensayos empíricos y a establecer modelos más realistas de biomateriales blandos [12].

Consecuentemente, se ha identificado una tendencia hacia integrar bioimpresión, simulación y optimización para el diseño racional de parches cardíacos. Esta integración busca mejorar la reproducibilidad, ajustar propiedades mecánicas y funcionales a los requerimientos del miocardio y avanzar en la fabricación de constructos biológicos con mayor estabilidad y desempeño estructural [4, 21]. Sin embargo, aún persisten brechas metodológicas que justifican el desarrollo de modelos computacionales más robustos y conectados multiescala, muchos trabajos sugieren que avanzar hacia un enfoque unificado ayudaría a mejorar la reproducibilidad, anticipar el comportamiento del hidrogel y reducir el gasto experimental [6, 18]. Pero aún falta entender cómo ajustar su composición, su comportamiento en la impresión y su respuesta mecánica al mismo tiempo [5].

## 1.2. Planteamiento del problema

El desarrollo de hidrogeles utilizados para aplicaciones cardíacas aún no cumple con las propiedades mecánicas, estructurales y de estabilidad que se necesitan para funcionar como parches en el miocardio. Se ha visto que materiales como colágeno, GeIMA, alginato o PEGDA tienen limitaciones como estabilidad mecánica, poca adhesión celular, sensibilidad térmica o falta de sitios de anclaje [1, 3]. Esto hace que el hidrogel pierda su forma, resistencia a cargas cíclicas y pueda funcionar dentro del corazón sin degradarse prematuramente. Además, la bioimpresión por extrusión depende de parámetros sensibles a cambios mínimos: presión, viscosidad, temperatura y velocidad influyen en la geometría y en la viabilidad celular [17, 18], lo que genera estructuras deformadas o dañadas cuando cualquiera de estos factores varía [19].

FEA predice deformaciones, CFD simula el flujo en la impresión y MD revela el comportamiento del polímero a nivel atómico [12], pero cada método resuelve solo una parte del problema. En el ámbito cardíaco, esta desconexión puede causar que los parches bioimpresos no resistan la contracción del miocardio o no se integren con las células, en un ciclo repetitivo de prueba y error que consume tiempo, material y dinero sin asegurar que el hidrogel final sea adecuado para el tejido.

Aunque existen esfuerzos basados en optimización experimental, simulaciones mecánicas y modelos moleculares, estos enfoques continúan funcionando por separado. No existe un flujo de trabajo que conecte la escala molecular, la mecánica del material y el proceso de impresión 3D en un solo método [9, 21]. Esto crea una brecha entre lo que se diseña computacionalmente y lo que realmente se imprime. Por lo tanto, se identifica la necesidad de un enfoque que combine la dinámica molecular del PEGDA con herramientas de simulación y parámetros reales de impresión para predecir mejor el comportamiento del hidrogel, mejorar la reproducibilidad y reducir el gasto experimental.

## 1.3. Justificación

El estudio y optimización de hidrogeles enfocados en aplicaciones cardíacas todavía presentan problemas de estabilidad mecánica, adhesión celular y comportamiento durante la bioimpresión, incluso en materiales ampliamente estudiados como colágeno, GeIMA, alginato y PEGDA [6, 20]. Estos problemas afectan directamente la reproducibilidad y el desempeño funcional de los parches cardíacos, lo que vuelve imprescindible investigar nuevas formas de predecir y ajustar su comportamiento antes de la fabricación. Esta combinación de limitaciones hace que los parches cardíacos bioimpresos no siempre mantengan su estructura o rendimiento; por eso, integrar dinámica molecular con herramientas de simulación puede contribuir a predecir el comportamiento del hidrogel antes de fabricarlo, reducir el uso de material y mejorar la reproducibilidad experimental.

El proyecto puede servir como referencia para otros estudios que integren métodos compu-

tacionales y diseño de biomateriales en procesos de biofabricación.

Finalmente, predecir el comportamiento del hidrogel antes de fabricarlo permite reducir costos, evitar desperdicio de material y diseñar parches más estables para uso cardíaco. Esto beneficia directamente a laboratorios y grupos de investigación porque facilita trabajar con materiales más predecibles y disminuye la cantidad de pruebas fallidas.

Al integrar dinámica molecular con simulaciones de otras escalas, se cierra la brecha que existe entre el diseño computacional y la fabricación real, lo que fortalece el desarrollo científico en biomateriales. A pesar de que la colocación de un parche cardíaco implica una toracotomía, su función no es evitar la cirugía, sino mejorar la recuperación del miocardio tras un infarto. Un diseño adecuado de hidrogel ayuda a reducir la remodelación ventricular adversa y la progresión hacia la falla cardíaca, proporcionando soporte estructural que estabiliza la pared afectada y mejora las condiciones mecánicas. Así, el enfoque computacional sugerido ofrece herramientas para optimizar el material y apoyar estrategias terapéuticas que mejoren la función cardíaca a mediano y largo plazo.

## 1.4. Objetivos

### 1.4.1. Objetivo general

Diseñar y optimizar computacionalmente un hidrogel bioimprimible para un parche cardíaco mediante la aplicación de simulaciones de dinámica molecular.

#### Objetivos específicos

- Simular las interacciones moleculares de un hidrogel, a nivel atómico, para predecir su estabilidad estructural, su rigidez y sus propiedades de hinchamiento.
- Determinar el efecto de las modificaciones en la composición química y la densidad de entrecruzamiento de los hidrogeles en su comportamiento mecánico y su biodegradabilidad a nivel molecular.
- Modelar el comportamiento de los hidrogeles bajo ciclos de carga dinámico para predecir el desempeño del parche cardíaco.

## 1.5. Alcances y Limitaciones

### 1.5.1. Alcances

Este trabajo se centra en el desarrollo de una metodología computacional de simulaciones de dinámica molecular para estudiar un hidrogel de PEGDA a escala nanométrica. A través de este método se estudia la estabilidad estructural del hidrogel, su interacción con el solvente y su comportamiento bajo fuerzas dinámicas idealizadas.

La simulación permite visualizar la estabilidad estructural de la red en un entorno muy hidratado, así como evaluar propiedades derivadas como el hinchamiento y determinar propiedades como el hinchamiento y las fluctuaciones conformacionales del sistema en función del tiempo. Estos resultados proporcionan información útil para comprender el comportamiento del material desde una perspectiva molecular.

Además, el modelo es útil para diseñar computacionalmente un parche cardíaco, al predecir el comportamiento del hidrogel ante cargas dinámicas repetitivas.

### 1.5.2. Limitaciones

El análisis realizado se limita a emplear el uso de dinámica molecular clásica, por lo que el proceso químico de entrecruzamiento no se simula explícitamente. El hidrogel se modela como una red pre-entrecruzada, suponiendo que los enlaces covalentes ya han sido establecidos antes de iniciar la simulación. El estudio se desarrolla a nivel nanométrico y en condiciones controladas, lo que implica que los resultados no representan de manera directa el comportamiento macroscópico del material ni su respuesta completa en un entorno fisiológico real. No

son procesos como degradación química, interacción celular o fenómenos biológicos complejos. El análisis de este efecto se apoya principalmente en la interpretación de los resultados obtenidos y en la información reportada en la literatura utilizada. Finalmente, el trabajo no incluye validación experimental ni ensayos físicos; por lo tanto, los resultados deben interpretarse como una aproximación computacional que guía el diseño del hidrogel, y no como una verificación experimental de su rendimiento en un parche cardíaco.

## **2 Marco Teórico**

### **2.1. Hidrogeles como biomateriales para ingeniería de tejidos**

#### **2.1.1. Definición y características generales de los hidrogeles**

Dentro de la ingeniería de tejidos, los hidrogeles se han consolidado como uno de los biomateriales más utilizados debido a su capacidad para interactuar con entornos altamente hidratados de forma estable. Un hidrogel corresponde a una red polimérica tridimensional capaz de absorber grandes cantidades de agua, manteniendo su forma gracias a enlaces físicos o químicos entre las cadenas del polímero [1]. Esta característica permite que el material combine permeabilidad y cohesión, dos propiedades clave cuando se busca interacción con sistemas biológicos [5].

Sin embargo, el agua presente en un hidrogel no se comporta como un único medio homogéneo. Parte del agua se encuentra directamente asociada a las cadenas poliméricas, otra fracción queda atrapada dentro de la malla del material y el resto conserva propiedades similares al agua libre. Esta distribución interna condiciona el grado de hinchamiento, la estabilidad dimensional y la respuesta fisicoquímica del hidrogel frente a cambios del entorno [6]. Además, se ha observado que la interacción entre la red polimérica y las moléculas de agua puede modificar la estructura dinámica del agua, alterando la organización de los enlaces de hidrógeno y afectando el comportamiento del material en estados altamente hidratados [38].

#### **2.1.2. Clasificación general de los hidrogeles (naturales y sintéticos)**

Una clasificación ampliamente utilizada distingue a los hidrogeles según el origen de los polímeros que conforman su red, separándolos en naturales y sintéticos [2]. Los hidrogeles naturales derivan de macromoléculas presentes en sistemas biológicos y suelen asociarse con una buena interacción con entornos fisiológicos [14]. Por otro lado, los hidrogeles sintéticos se obtienen mediante procesos de polimerización controlada, lo que permite un mayor control sobre la composición y la arquitectura de la red [6].

Esta diferencia resulta especialmente relevante cuando se requiere ajustar propiedades del material. En los hidrogeles sintéticos es posible modificar de forma más precisa parámetros como la densidad de entrecruzamiento, el comportamiento frente al agua y la estabilidad mecánica, lo que facilita diseñar materiales con propiedades reproducibles y predecibles [11], razón por la cual este tipo de hidrogeles ha adquirido un papel destacado en aplicaciones

donde el control de las propiedades fisicoquímicas y estructurales es crítico, como en sistemas de fabricación estructurada y bioimpresión [6].

En la Tabla **2-1** se resumen las características principales de los dos tipos de hidrogeles, con ejemplos y características principales según la literatura.

**Tabla 2-1:** Clasificación de hidrogeles naturales y sintéticos y sus principales características

<b>Origen</b>	<b>Hidrogel</b>	<b>Definición y características principales</b>
<b>Natural</b>	Alginato	Polisacárido extraído de algas marinas que forma hidrogeles mediante reticulación iónica. Presenta buena biocompatibilidad y gelificación suave, aunque baja adhesión celular y limitada estabilidad mecánica [5, 21].
<b>Natural</b>	Colágeno	Proteína estructural abundante en la matriz extracelular. Permite una interacción celular favorable y una alta bioafinidad, pero posee baja rigidez mecánica y rápida degradación [15, 21].
<b>Natural</b>	Gelatina	Derivado del colágeno obtenido por hidrólisis parcial. Conserva motivos bioactivos para adhesión celular, aunque presenta menor estabilidad térmica y mecánica [5, 15].
<b>Natural</b>	Quitosano	Polisacárido derivado de la quitina con propiedades biodegradables y actividad antimicrobiana. Su gelificación depende del pH y presenta limitaciones en reproducibilidad estructural [21].
<b>Natural</b>	Ácido hialurónico	Glicosaminoglicano presente en tejidos conectivos. Contribuye a la hidratación y migración celular, pero requiere modificaciones químicas para mejorar su estabilidad mecánica [15].
<b>Natural</b>	Fibrina	Proteína formada durante la coagulación sanguínea. Facilita la adhesión y proliferación celular, aunque presenta baja resistencia mecánica y degradación rápida [21].
<b>Sintético</b>	PEG	Polímero hidrofílico bioinerte ampliamente utilizado por su alta biocompatibilidad y resistencia a la adsorción proteica. Requiere funcionalización para permitir interacción celular [5, 21].

Origen	Hidrogel	Definición y características principales
Sintético	PEGDA	Derivado del PEG con grupos acrilato que permiten reticulación fotoinducida. Ofrece control preciso de rigidez, porosidad y estabilidad, siendo adecuado para bioimpresión [5, 21].
Sintético	PVA	Polímero sintético soluble en agua que forma hidrogeles físicamente reticulados. Presenta buena estabilidad mecánica, aunque limitada bioactividad [21].
Sintético	PLA	Polímero biodegradable derivado del ácido láctico. Se caracteriza por su rigidez y degradación controlada, aunque su hidrofobicidad limita la interacción celular directa [5].
Sintético	PGA	Polímero biodegradable con alta velocidad de degradación. Ofrece buenas propiedades mecánicas iniciales, pero puede generar subproductos ácidos [21].
Sintético	PLGA	Copolímero de PLA y PGA que permite ajustar la degradación y propiedades mecánicas. Es ampliamente utilizado por su reproducibilidad y control estructural [5, 21].
Sintético	PNIPAAm	Polímero termosensible que presenta transición de fase cercana a la temperatura fisiológica. Permite sistemas inteligentes, aunque con limitada bioactividad intrínseca [21].

### 2.1.3. Ventajas y limitaciones de los hidrogeles como andamios

Una de las principales ventajas de los hidrogeles como andamios es su alto contenido de agua y su similitud estructural con matrices blandas presentes en tejidos naturales. Esto facilita el transporte de nutrientes, oxígeno y metabolitos a través del material, y favorece un entorno compatible con sistemas biológicos [21]. Además, su composición puede ajustarse para modificar elasticidad, rigidez y degradabilidad, lo que permite adaptar el comportamiento mecánico del material a distintos requerimientos de diseño [6].

Sin embargo, los hidrogeles presentan limitaciones asociadas principalmente a su baja resistencia mecánica y a la pérdida de estabilidad estructural bajo condiciones de hidratación prolongada o carga mecánica repetida, lo que puede comprometer su desempeño como andamios estructurales [20]. Estas dificultades han ocasionado el desarrollo de estrategias orientadas a reforzar la red polimérica, como el aumento del entrecruzamiento, el uso de enlaces

iónicos o la combinación de múltiples redes, buscando mejorar la estabilidad mecánica sin sacrificar la permeabilidad característica del hidrogel [38].

#### **2.1.4. Propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles**

Un hidrogel es un material capaz de acumular mucha agua dentro del mismo la cual llega a interactuar con el material. Las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles están determinadas por la composición polimérica, la densidad de entrecruzamiento y la forma en que la red interactúa con el agua. Dentro de estas características, el comportamiento de hinchamiento llega a ser indispensable, dado que representa el equilibrio entre las fuerzas osmóticas que promueven la absorción de agua y las fuerzas elásticas de la red que limitan su expansión [6]. Este balance no solo determina el volumen final del material, sino también su estabilidad estructural en entornos de alta hidratación. La interacción entre la red polimérica y las moléculas de agua influye en la distribución interna del agua y en la reacción del hidrogel ante cambios del entorno, como variaciones de temperatura o composición del medio [38]. Uno de los rasgos más importantes es la propensión del polímero hacia el agua. Los hidrogeles con un contenido elevado de grupos hidrofílicos tienden a absorber un mayor volumen de agua, lo que a su vez altera su estructura interna [5]. A nivel molecular, estas interacciones pueden alterar la estructura dinámica del agua, modificando la estructura de los enlaces de hidrógeno y incidiendo en características como la permeabilidad y la estabilidad fisicoquímica del material [38].

#### **2.1.5. Hinchamiento y estabilidad estructural**

El fenómeno de hinchamiento representa una de las reacciones más representativas de los hidrogeles en relación con medios acuosos. Este proceso se rige por la afinidad del polímero por el agua y por la resistencia mecánica de la red polimérica, por lo que modificaciones en la composición o en las condiciones de entrecruzamiento pueden alterar de manera significativa el grado de hinchamiento alcanzado [6]. Una inestabilidad dimensional excesiva puede resultar en una pérdida de propiedades mecánicas, mientras que un hinchamiento restringido puede restringir la permeabilidad y el transporte de moléculas [21]. La estabilidad estructural del hidrogel depende de un equilibrio apropiado entre hidratación y cohesión de la red. Estudios basados en simulaciones moleculares han evidenciado que la reorganización de enlaces de hidrógeno durante procesos de hidratación y deshidratación influye directamente en la capacidad del material para restaurar su estructura tras deformaciones o alteraciones ambientales [38]. Este comportamiento resulta relevante en aplicaciones donde el material se expone a ciclos repetidos de carga y variaciones de hidratación [20].

## **2.2. Hidrogeles sintéticos en sistemas bioimprimibles**

### **2.2.1. Hidrogeles sintéticos y control de propiedades**

Dentro del ámbito de la bioimpresión, los hidrogeles sintéticos se emplean principalmente por la capacidad de controlar de forma precisa su composición y estructura. A diferencia de los hidrogeles naturales, estos materiales permiten ajustar parámetros como la densidad de entrecruzamiento, la rigidez y la resistencia al agua durante el proceso de fabricación [11? ]. Este nivel de control llega a ser importante cuando se busca reproducibilidad y estabilidad en estructuras impresas. Además, los hidrogeles sintéticos pueden ser diseñados para responder de manera predecible a estímulos externos, tales como variaciones de temperatura o exposición a luz, lo que facilita su aplicación en procesos de biofabricación basados en reticulación inducida [18]. Estas propiedades posibilitan la adaptación del material tanto a los requisitos del proceso de impresión como a las propiedades finales deseadas de la estructura impresa [29].

### **2.2.2. Requisitos de los hidrogeles para bioimpresión**

Para que un hidrogel sintético sea adecuado en sistemas bioimprimibles, debe cumplir una serie de requisitos relacionados tanto con el proceso de impresión como con la estabilidad posterior de la estructura. Durante la impresión, el material debe exhibir una viscosidad y un comportamiento reológico que faciliten su extrusión o deposición regulada, preservando la forma establecida una vez impreso [22].

Después del proceso de impresión, el hidrogel debe conservar su integridad estructural y sus propiedades mecánicas, evitando colapsos o deformaciones excesivas. Este comportamiento depende del equilibrio entre fluidez inicial y capacidad de reticulación posterior, que comúnmente se alcanza a través de mecanismos de entrecruzamiento físico o químico [24, 29]. Por esta razón, el diseño de hidrogeles sintéticos para bioimpresión tiende a enfocarse simultáneamente en la optimización de la procesabilidad y la estabilidad final del material [11, 23].

### **2.2.3. Limitaciones y desafíos en hidrogeles sintéticos bioimprimibles**

A pesar de sus ventajas, los hidrogeles sintéticos presentan desafíos significativos en el ámbito de los sistemas bioimprimibles. Uno de los principales es la relación entre la facilidad de impresión y el rendimiento mecánico: los materiales de impresión fácil suelen ser más blandos, mientras que los hidrogeles de mayor rigidez pueden presentar dificultades durante el proceso de deposición [24].

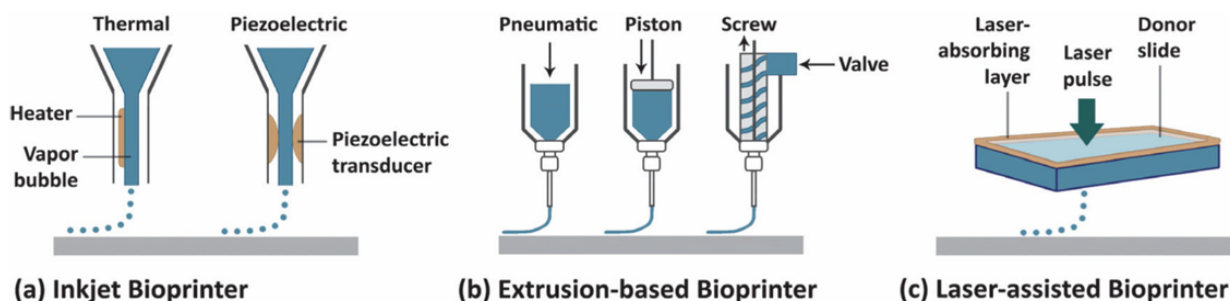
Otro desafío significativo es la homogeneidad de la reticulación a lo largo de la estructura impresa. Las variaciones locales a nivel de entrecruzamiento pueden generar regiones con características mecánicas divergentes, lo que puede comprometer la estabilidad global del material [29]. Estas limitaciones han impulsado la formulación de estrategias de diseño con

el objetivo de optimizar la uniformidad estructural y la reproducibilidad de los hidrogeles sintéticos empleados en la bioimpresión [18, 23].

## 2.3. Bioimpresión tridimensional basada en hidrogeles

### 2.3.1. Concepto general de bioimpresión 3D

La bioimpresión tridimensional se basa en la deposición controlada de materiales, comúnmente hidrogeles, capa por capa para construir estructuras con geometría definida. A diferencia de otros métodos de fabricación, este facilita un control espacial exacto de la arquitectura del material, lo que resulta beneficioso cuando se necesita reproducir estructuras complejas a partir de formulaciones blandas [12]. En este contexto, los hidrogeles desempeñan un papel de matrices estructurales que promueven la conformación del material durante el proceso de impresión, empleándose distintas tecnologías de bioimpresión según el mecanismo de deposición, como se ilustra en la Figura 2-1.



**Figura 2-1:** Representación esquemática de las principales tecnologías de bioimpresión tridimensional: (a) bioimpresión por inyección de tinta (inkjet), (b) bioimpresión basada en extrusión y (c) bioimpresión asistida por láser. Cada técnica se distingue por su mecanismo de deposición y control del material bioimprimible [29].

### 2.3.2. Biotintas y criterios generales de impresión

Las biotintas pueden definirse como formulaciones imprimibles basadas en hidrogeles que exhiben características reológicas apropiadas para su deposición controlada. Los criterios más significativos incluyen la viscosidad, la resistencia al esfuerzo cortante y la capacidad para estabilizar la estructura tras la impresión [29]. Estos parámetros influyen directamente en la resolución del proceso y en la integridad de la estructura impresa. Un aspecto importante es que la biotinta debe mantener un equilibrio entre procesabilidad y estabilidad. Las formulaciones excesivamente fluidas pueden perder su forma tras su deposición, mientras que los materiales de alta viscosidad obstaculizan el proceso de impresión. Por ello, el diseño de

biotintas suele enfocarse en ajustar la composición del hidrogel con el fin de obtener una respuesta óptima durante todas las etapas del proceso [23, 24].

### **2.3.3. Limitaciones del proceso de bioimpresión**

A pesar de sus ventajas, la bioimpresión presenta limitaciones asociadas a las propiedades intrínsecas del material. Los problemas frecuentes incluyen la pérdida de fidelidad geométrica, el colapso de capas y la variabilidad estructural cuando el hidrogel no exhibe una reticulación apropiada o una respuesta mecánica adecuada [22]. Estas limitaciones resaltan la importancia de comprender el comportamiento del hidrogel más allá de su formulación inicial.

Además, las condiciones de impresión pueden introducir heterogeneidades en la estructura final, particularmente cuando la estabilización del material no se produce de manera homogénea. Esta circunstancia ha impulsado el uso de estrategias de diseño y control del material orientadas a mejorar la reproducibilidad del proceso [29].

## **2.4. Ingeniería de tejidos cardíacos y parches cardíacos**

### **2.4.1. Ingeniería de tejidos: fundamentos generales**

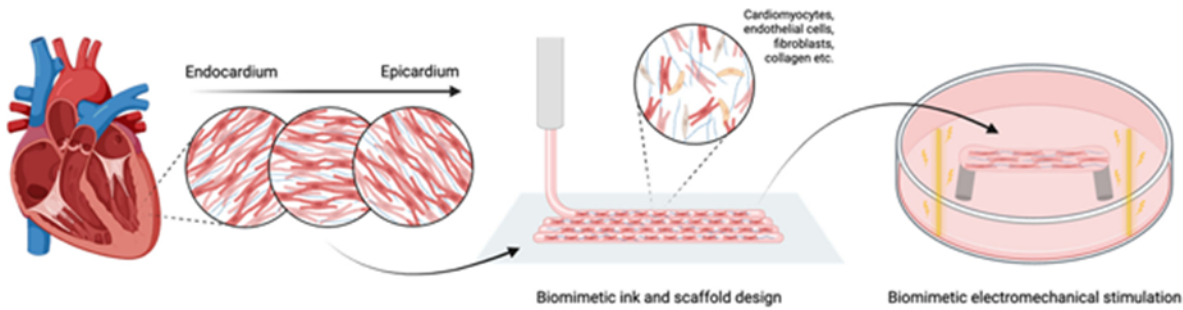
La ingeniería de tejidos se basa en la combinación de materiales, estructuras y condiciones de cultivo que permitan la reproducción de funciones fundamentales de los tejidos naturales. En este enfoque, el material se desempeña como un soporte estructural que establece la estructura espacial y el entorno físico del sistema [15]. La selección del biomaterial resulta clave, ya que determina la estabilidad, dado que establece la estabilidad, la interacción con el entorno y el rendimiento del sistema en el futuro.

En este contexto, los hidrogeles han sido extensivamente empleados debido a su habilidad para establecer redes hidratadas con propiedades ajustables. Estas características permiten diseñar materiales que se ajusten a diversas exigencias estructurales sin comprometer su compatibilidad con entornos dinámicos [7].

### **2.4.2. Parche cardíaco: concepto y requisitos generales**

El concepto de parche cardíaco se basa en la implementación de un material estructurado que pueda integrarse con el tejido y resistir condiciones mecánicas dinámicas. Desde un punto de vista general, estas estructuras debe presentar flexibilidad, estabilidad y capacidad de adaptación a deformaciones repetidas [15].

En este sentido, los hidrogeles proporcionan ventajas importantes debido a su naturaleza blanda y a su capacidad para absorber deformaciones sin fracturarse. Sin embargo, su desempeño depende de la arquitectura de la red polimérica y de sus propiedades mecánicas, lo que hace necesario un diseño cuidadoso del material [7, 8], como se esquematiza en la Figura 2-2.



**Figura 2-2:** Esquema conceptual de la integración de biotintas biomiméticas, diseño del andamio y estimulación física para promover la maduración del tejido cardíaco. La figura ilustra la organización estructural del parche cardíaco y la incorporación de estímulos biofísicos como parte del enfoque de ingeniería de tejidos [4].

## 2.5. Simulación computacional aplicada a biomateriales

### 2.5.1. Modelado y simulación computacional en biomateriales

La simulación computacional se ha convertido en una herramienta clave para el análisis y diseño de biomateriales, dado que facilita el estudio del comportamiento del material bajo diversas condiciones, eliminando la necesidad de realizar ensayos experimentales extensivos [18]. Este enfoque facilita el análisis de propiedades estructurales, energéticas y dinámicas a distintas escalas.

En el caso de los hidrogeles, la simulación permite analizar cómo la composición y la arquitectura de la red influyen en características tales como la estabilidad, la interacción con el agua y la respuesta mecánica. De esta forma, el modelado computacional se integra como una etapa previa al diseño experimental del material [20].

### 2.5.2. Escalas de simulación y variables analizadas

Las herramientas de simulación pueden ser aplicadas a diferentes escalas, desde modelos continuos hasta enfoques moleculares. En escalas más reducidas, se pueden investigar las interacciones particulares entre cadenas poliméricas y moléculas de solvente, mientras que a escalas mayores se analizan propiedades globales del material [18].

La energía, la distribución estructural, la difusión y la estabilidad de la red son variables frecuentemente examinadas. Estos parámetros permiten establecer relaciones entre la estructura del hidrogel y su comportamiento macroscópico [10].

## 2.6. Dinámica molecular aplicada a hidrogeles

### 2.6.1. Fundamentos de la dinámica molecular

La dinámica molecular es una técnica de simulación que describe el movimiento de átomos y moléculas a través del tiempo mediante la integración de ecuaciones de movimiento basadas en la mecánica clásica [16]. Este enfoque permite observar la evolución del sistema a nivel atómico y de interacciones que resultan accesibles experimentalmente.

La dinámica molecular, cuando se aplica a hidrogeles, permite el estudio de la estructura de la red polimérica, la interacción con el agua y la evolución de los enlaces de hidrógeno bajo diferentes condiciones [18].

### 2.6.2. Aplicaciones y limitaciones en el estudio de hidrogeles

La aplicación de la dinámica molecular ha facilitado el análisis de características tales como la estabilidad estructural, la difusión del solvente y la reacción del material ante deformaciones [20]. Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones relacionadas a las escalas temporales y dimensiones del sistema, lo que requiere una elección cuidadosa de los parámetros de simulación.

Pese a estas restricciones, la dinámica molecular persiste como una herramienta valiosa para la comprensión de fenómenos esenciales que influyen en el rendimiento de los hidrogeles [16, 18].

### 2.6.3. Software de simulación molecular

GROMACS es un software ampliamente utilizado para simulaciones de dinámica molecular debido a su eficiencia computacional y a su capacidad para manejar sistemas complejos [17]. Este paquete permite simular sistemas poliméricos e hidratados, mediante la integración de diversos campos de fuerza y condiciones de simulación.

Su versatilidad y desempeño han posibilitado su implementación en el campo del estudio de biomateriales, permitiendo el análisis de las propiedades estructurales y dinámicas del material bajo diferentes condiciones, contribuyendo al diseño racional de hidrogeles a través de enfoques computacionales [37].

### 2.6.4. Integración de simulación y diseño de hidrogeles

La combinación entre la simulación computacional y diseño de hidrogeles permite establecer una relación directa entre la estructura molecular del material y su comportamiento macroscópico. Mediante este enfoque, se puede analizar cómo mínimas alteraciones en la red polimérica impactan características como el hinchamiento, la estabilidad y la respuesta mecánica del hidrogel [16, 18].

Este análisis resulta útil en sistemas bioimprimibles, donde el material debe cumplir simultáneamente requisitos de procesabilidad y estabilidad estructural. Al integrar la simula-

ción y optimización, se pueden proponer formulaciones que mantengan un equilibrio apropiado entre facilidad de impresión y rendimiento final del material [24].

Los modelos utilizados están condicionados de supuestos y simplificaciones que pueden no reflejar completamente el comportamiento real del material, especialmente en sistemas complejos y altamente dinámicos [20]. Además, la accesibilidad a escalas de tiempo y tamaño en simulaciones puede limitar el nivel de detalle del análisis. No obstante, cuando se emplea en conjunto con enfoques experimentales, la optimización computacional constituye una herramienta potente para guiar el diseño de hidrogeles bioimprimibles. Su principal aporte reside en proporcionar criterios racionales para la selección y ajuste de parámetros, fortaleciendo la coherencia entre el diseño del material y su aplicación final [18, 23].

# 3 Metodología

## 3.1. Herramientas de Simulación

### 3.1.1. Software de dinámica molecular

Para el estudio del hidrogel a escala nanométrica se usaron simulaciones de dinámica molecular (MD) usando el software GROMACS versión 2023.3 sobre el sistema operativo Ubuntu Linux. La dinámica molecular es una herramienta computacional ampliamente utilizada para modelar interacciones atómicas y moleculares, ya que permite obtener información espacial y temporal que no es accesible mediante técnicas experimentales convencionales [37]. GROMACS es un software libre el cual nos permite realizar simulaciones a nivel atómico, especialmente en sistemas biológicos y poliméricos.

La elección de GROMACS se dio principalmente por su uso previo en estudios relacionados con hidrogeles y otros biomateriales, donde ha demostrado ser útil para evaluar estabilidad estructural, propiedades mecánicas y comportamiento del material en presencia de agua e iones [12]. Además, su compatibilidad con distintos campos de fuerza y su buen rendimiento computacional lo hacen adecuado para este tipo de sistemas complejos.

### 3.1.2. Campo de fuerza

Para describir las interacciones atómicas del sistema se utilizó el campo de fuerza CHARMM36. Este campo de fuerza define los parámetros necesarios para modelar enlaces, ángulos, dihedros y fuerzas no enlazadas, como interacciones electrostáticas y de Van der Waals, ha sido ampliamente empleado en simulaciones de dinámica molecular debido a su capacidad para representar con precisión sistemas moleculares complejos, en particular aquellos de naturaleza biológica e hidratada [37].

La elección de CHARMM36 se empleó para representar una red de PEGDA ya formada, es decir, un hidrogel pre-entrecruzado. No se simuló explícitamente el proceso químico de entrecruzamiento, ya que la dinámica molecular clásica no permite describir directamente la ruptura y formación de enlaces químicos. En su lugar, se analizó el comportamiento estructural y mecánico de la red resultante, siguiendo enfoques comúnmente adoptados en estudios previos de hidrogeles poliméricos reportados en la literatura [22].

### 3.1.3. Aceleración por GPU

Las simulaciones se ejecutaron utilizando aceleración por GPU el cual permitió reducir de manera significativa los tiempos de simulación, haciendo posible alcanzar escalas de tiempo del orden de decenas de nanosegundos.

Aunque algunas etapas, como la minimización de energía, requirieron el uso parcial de CPU, las fases principales de dinámica molecular se beneficiaron del uso de GPU.

### 3.1.4. Visualización y análisis estructural

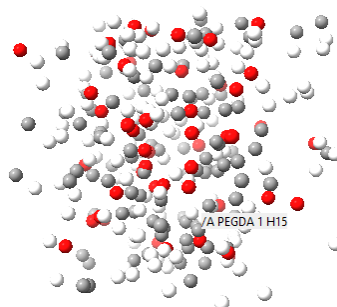
La visualización de las estructuras y trayectorias obtenidas se realizó con el software UCSF ChimeraX. Mediante esta herramienta fue posible identificar cambios estructurales relevantes durante la simulación, así como evaluar visualmente la estabilidad de la red pre-entrecruzada de PEGDA, complementando los análisis cuantitativos obtenidos a partir de la dinámica molecular [21].

## 3.2. Construcción del modelo del hidrogel

### 3.2.1. Modelo de hidrogel pre-entrecruzado

El hidrogel modelado corresponde a una red de PEGDA pre-entrecruzada, en la cual los enlaces covalentes entre las cadenas poliméricas se encuentran definidos desde el inicio de la simulación, tal como se ha reportado en trabajos previos sobre hidrogeles poliméricos [22]. Este enfoque es común en dinámica molecular clásica, ya que el software no permite la formación espontánea de nuevos enlaces covalentes sin el uso de métodos reactivos avanzados, como se muestra en la Figura 3-1.

A partir de este modelo, la dinámica molecular se empleó para evaluar el comportamiento del hidrogel bajo condiciones simuladas que incluyen la presencia de agua, sales e imposición de una temperatura controlada. Este planteamiento es consistente con estudios previos, en los que el entrecruzamiento se asume como una condición inicial con el objetivo de analizar la estabilidad estructural, las propiedades mecánicas y el comportamiento de hinchamiento de hidrogeles sintéticos en ambientes acuosos[36].



**Figura 3-1:** Red de PEGDA pre-entrecruzada mostrando los enlaces covalentes entre cadenas poliméricas.

### 3.2.2. Solvatación del sistema

La red polimérica fue solvatada con moléculas de agua explícitas para representar un entorno acuoso controlado, similar al medio en el que operan los hidrogeles. El agua se distribuyó alrededor del hidrogel hasta alcanzar una densidad adecuada, lo que permitió evaluar su capacidad de absorber agua (hinchamiento) y su estabilidad estructural durante la simulación [34].

Además del agua, se incorporaron iones Na (sodio) y Ca (calcio) con el objetivo de neutralizar la carga total del sistema y mantener estables las interacciones electrostáticas. Estos iones no se añadieron para reproducir concentraciones fisiológicas completas del medio extracelular, sino como una simplificación metodológica que permite analizar el comportamiento del hidrogel bajo condiciones iónicas constantes, aislando así el efecto de la estructura y el entrecruzamiento de la red polimérica sobre el hinchamiento y la estabilidad del material.

## 3.3. Protocolos de simulación

Para estudiar el comportamiento del hidrogel de PEGDA a escala nanométrica, se aplicó una secuencia estándar de simulaciones de dinámica molecular durante 50 ns, lo que permitió estudiar la evolución dinámica del hidrogel y su respuesta estructural ante perturbaciones repetitivas a nivel molecular.

El protocolo se dividió en cuatro etapas: minimización de energía, equilibración en NVT, equilibración en NPT y simulación de producción (MD)

### 3.3.1. Minimización de energía

La simulación comenzó con una minimización de energía del sistema completo, que incluye la red polimérica de PEGDA, el agua y los iones. Esta etapa tiene como objetivo eliminar contactos atómicos no realistas y tensiones geométricas que pueden generarse durante la construcción inicial del modelo, y que podrían comprometer la estabilidad de las simulaciones

posteriores [37].

La minimización se llevó a cabo utilizando el algoritmo de steepest descent, con un criterio de convergencia basado en la fuerza máxima. El proceso se consideró exitoso cuando el valor de  $F_{\max}$  fue menor a  $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \cdot \text{nm}^{-1}$ , lo cual indica que el sistema alcanzó un estado mecánicamente estable. En esta etapa no se analizan propiedades físicas del material; su finalidad es asegurar que la geometría inicial sea adecuada para iniciar las fases dinámicas sin inestabilidades numéricas.

### 3.3.2. Equilibración en NVT

Después de la minimización, el sistema se equilibró bajo un ensamble NVT, es decir, con número de partículas, volumen y temperatura constantes. Aquí la temperatura se fijó en 300 K, y se asignaron velocidades iniciales siguiendo una distribución de Maxwell-Boltzmann. En esta fase, la temperatura se fijó en 300 K, asignando velocidades iniciales a las partículas de acuerdo con una distribución de Maxwell-Boltzmann, con el fin de llevar progresivamente al sistema a un régimen térmico realista.

Durante la equilibración en NVT, la estructura del hidrogel se mantuvo restringida para evitar deformaciones bruscas de la red polimérica. El objetivo principal de esta etapa fue estabilizar la energía cinética del sistema y verificar que la temperatura se mantenga constante en el tiempo. Esta etapa permitió verificar que:

- La temperatura se mantenga estable.
- El sistema responda de forma controlada al campo térmico.

### 3.3.3. Equilibración en NPT

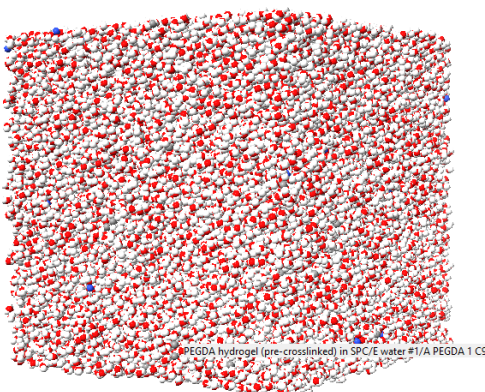
Una vez estabilizada la temperatura, se procedió con la equilibración bajo un ensamble NPT, manteniendo constantes la presión y la temperatura. En esta etapa, el sistema puede ajustar libremente su volumen ya que permite capturar los primeros efectos asociados al hinchamiento de la red polimérica en presencia de agua.

La presión se mantuvo en condiciones cercanas a 1 atm, permitiendo que el volumen del sistema evolucione de manera natural hasta alcanzar una densidad físicamente consistente. El hidrogel responde reorganizando su red interna y ajustando la distribución del solvente alrededor de las cadenas.

Esta etapa es fundamental porque:

- Establece una densidad físicamente consistente.
- Permite observar la respuesta volumétrica del hidrogel.
- Prepara el sistema para la simulación de producción

Una vez finalizada la equilibración, se observa el hidrogel de PEGDA rodeado por el solvente, con un volumen estable y una distribución homogénea del sistema, indicando que se alcanzó el equilibrio de presión antes de la simulación de producción, como se muestra en la Figura 3-2.



**Figura 3-2:** Configuración final del sistema después de la etapa de equilibración en condiciones NPT.

### 3.3.4. Simulación de producción (MD)

Finalmente, se realizó la simulación de producción mediante dinámica molecular clásica. A lo largo de la simulación se registraron las trayectorias necesarias para analizar la estabilidad estructural de la red de PEGDA, la interacción entre el hidrogel y el agua, y los cambios conformacionales asociados a deformaciones internas de la red. Asimismo, las fluctuaciones dinámicas observadas durante esta etapa permiten aproximar la respuesta del hidrogel frente a perturbaciones mecánicas a escala molecular.

La simulación se ejecutó durante 50 ns, utilizando aceleración por GPU para optimizar el tiempo computacional. En esta fase, el sistema evoluciona libremente bajo las condiciones de equilibrio previamente establecidas.

Durante la simulación se registraron trayectorias que permiten analizar:

- La estabilidad estructural de la red de PEGDA.
- La interacción entre el hidrogel y el agua.
- Cambios conformacionales asociados a deformaciones internas.
- Respuesta del sistema frente a fluctuaciones dinámicas, que sirven como aproximación al comportamiento bajo cargas cíclicas a escala molecular.

La dinámica molecular no crea nuevos enlaces, pero sí permite evaluar cómo una red ya formada responde en el tiempo bajo condiciones acuosas y térmicas controladas, lo cual resulta metodológicamente válido y suficiente para los objetivos planteados en este trabajo [22].

# 4 Resultados

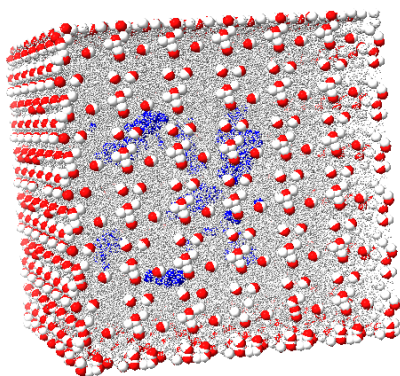
## 4.1. Resultados y Discusión

### 4.1.1. Análisis estructural del hidrogel

La estructura del hidrogel fue analizada a partir de las trayectorias obtenidas durante la simulación de producción mediante ChimeraX. Desde una perspectiva molecular, la estructura del hidrogel está fuertemente influenciada por la organización de las cadenas poliméricas y por la presencia de agua dentro de la red, aspectos que han sido ampliamente discutidos en estudios previos sobre hidrogeles sintéticos [34].

Desde el inicio de la simulación se observa una red polimérica continua, con cadenas de PEGDA interconectadas que mantienen una distribución homogénea dentro del volumen de simulación sin colapsos locales ni separaciones abruptas entre segmentos del macrómero, lo que indica que la configuración pre-entrecruzada definida al inicio es estructuralmente consistente bajo condiciones dinámicas. Este comportamiento concuerda con lo reportado en la literatura, donde se describe que el agua en los hidrogeles no se comporta como agua libre, sino que se encuentra parcialmente estructurada por la matriz polimérica [35], como se muestra en la Figura 4-1, donde se aprecia la distribución del solvente alrededor de la red del hidrogel.

Este comportamiento permitió observar que el modelo es capaz de representar un hidrogel estable a nivel atómico, adecuado para estudiar propiedades estructurales y dinámicas del material



**Figura 4-1:** Hidrogel de PEGDA pre-entrecruzado en un entorno acuoso, mostrando la distribución del agua alrededor de la red polimérica.

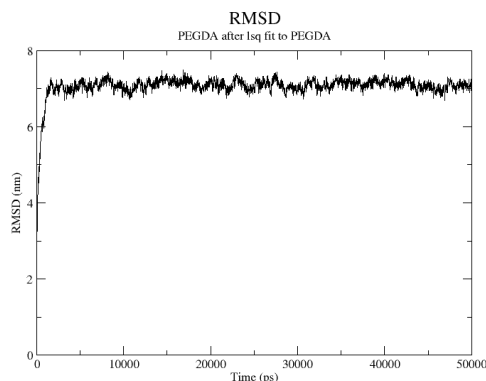
### 4.1.2. Estabilidad estructural

La estabilidad estructural del hidrogel se analizó siguiendo la evolución temporal de la red polimérica en condiciones controladas de temperatura y presión. En hidrogeles pre-entrecruzados, la estabilidad está determinada por la integridad de la red covalente y por las interacciones no enlazadas con el agua e iones presentes en el sistema, tal como se ha descrito en estudios de dinámica molecular de materiales poliméricos hidratados [22].

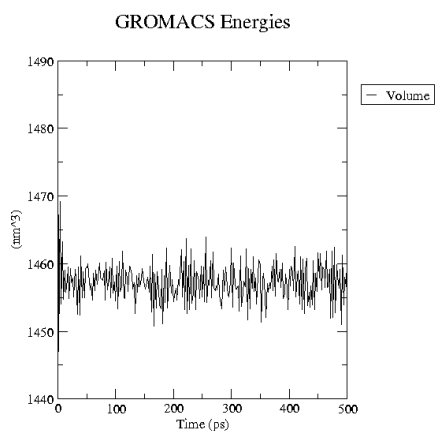
El análisis del desplazamiento cuadrático medio (RMSD) mide la desviación estructural global del sistema desde su estructura inicial. Como se observa en la Figura 4-2, el RMSD crece rápidamente en los primeros instantes de la simulación, correspondientes a la relajación del sistema a partir de la estructura inicial pre-entrecruzada. Posteriormente, el RMSD se mantiene aproximadamente constante, lo que indica que el hidrogel se equilibra estructuralmente. Este comportamiento es característico de sistemas poliméricos que se equilibran estructuralmente durante la simulación.

Además, la evolución del volumen de la caja en la etapa NPT fluctúa en torno a un valor promedio constante, como se presenta en la Figura 4-3. La falta de tendencias crecientes o decrecientes en el volumen indica que el sistema ha alcanzado el equilibrio termodinámico y el hidrogel puede acomodar al solvente sin colapsar o hincharse demasiado, para representar un hidrogel estable en medio acuoso.

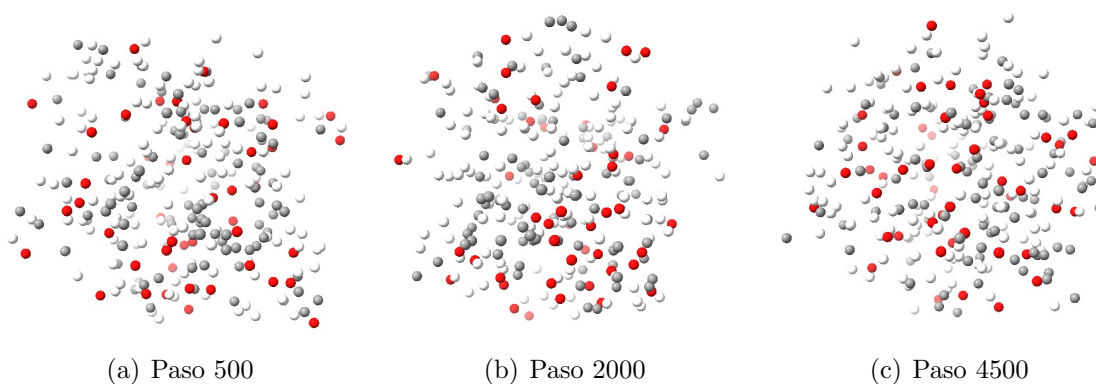
Adicionalmente, la estabilidad estructural del sistema se puede observar a través de las trayectorias del PEGDA en función del tiempo de simulación. La comparación de las configuraciones iniciales, intermedias y finales (Figura 4-4) muestra que la red polimérica permanece continua y organizada a lo largo de la simulación, sin rupturas, colapsos locales ni agregación indeseable de las cadenas. Esta consistencia estructural confirma que el entrecruzamiento inicial es suficiente para preservar la arquitectura del hidrogel durante la dinámica molecular.



**Figura 4-2:** Evolución temporal del desplazamiento cuadrático medio (RMSD) del hidrogel durante la simulación de dinámica molecular, evidenciando un proceso inicial de relajación seguido de una región de estabilidad estructural.



**Figura 4-3:** Evolución temporal del volumen de la caja de simulación durante la etapa NPT, mostrando fluctuaciones controladas alrededor de un valor promedio constante, indicativo de equilibrio termodinámico.



**Figura 4-4:** Trayectoria del PEGDA en tres tiempos distintos. Se observa la estabilidad estructural de la red a lo largo de la simulación de dinámica molecular.

En conjunto, los resultados obtenidos indican que el modelo de PEGDA pre-entrecruzado presenta una estabilidad estructural adecuada bajo las condiciones simuladas, lo que valida su uso para el análisis posterior de propiedades dinámicas y estructurales del material sin necesidad de simular explícitamente el proceso químico de formación de la red [37].

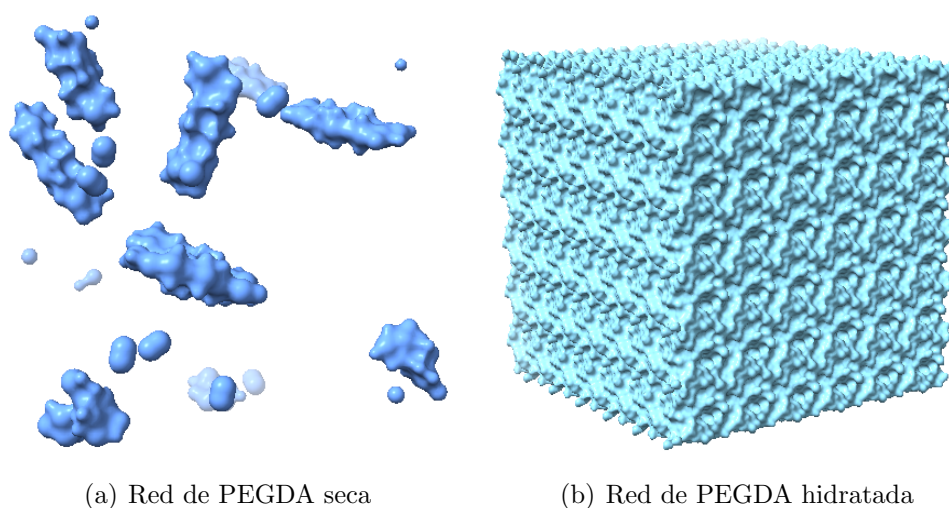
### 4.1.3. Propiedades derivadas del modelo

A partir del comportamiento estructural y dinámico observado, se puede entender las propiedades relevantes del hidrogel a nivel molecular, como su comportamiento frente a la hidratación, la compactación de la red y la capacidad de absorber agua. Estas propiedades

emergen directamente de la interacción entre las cadenas poliméricas y el solvente, y están estrechamente relacionadas con la estructura molecular del material [34].

La comparación de la red de PEGDA en seco y en estado hidratado muestra un proceso inicial de hinchamiento estructural al absorber agua. Como se puede apreciar en la Figura 4-5, la red polimérica hinchada aumenta su volumen efectivo y se separan más las cadenas debido a la penetración del solvente en la matriz polimérica. Este comportamiento es típico de hidrogeles basados en PEGDA y refleja una capacidad de hinchamiento controlada, una característica deseable en materiales bioimprimibles [22]. Aunque el entrecruzamiento químico no se crea de forma dinámica en la simulación, la configuración pre-entrecruzada ya permite analizar indirectamente cómo la densidad de enlaces influye en la movilidad de las cadenas y en la respuesta estructural del material a la hidratación. En este contexto, el hinchamiento que se aprecia indica un equilibrio entre estabilidad estructural y capacidad de absorción de agua que determina sus propiedades mecánicas y de transporte.

De esta manera, el modelo computacional proporciona información sobre cómo la estructura molecular del hidrogel condiciona sus propiedades funcionales, sirviendo como base para su evaluación en aplicaciones de ingeniería de tejidos.



**Figura 4-5:** Hinchamiento estructural inicial inducido por hidratación.

#### 4.1.4. Implicaciones para el diseño del parche cardíaco

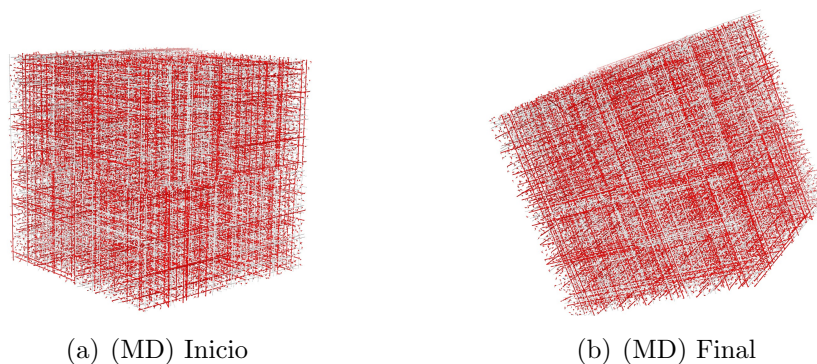
Los resultados obtenidos permiten modelar el comportamiento del hidrogel de PEGDA bajo condiciones dinámicas a escala molecular, aportando información relevante para predecir el desempeño del material en aplicaciones como el parche cardíaco. La estabilidad estructural observada durante la simulación, caracterizada por la respuesta controlada de la red polimérica frente a fluctuaciones conformacionales repetitivas, indica que el hidrogel es capaz de acomodar deformaciones cíclicas sin pérdida de integridad estructural, aspecto clave para

materiales sometidos a cargas dinámicas continuas [32].

La simulación de carga cíclica, llevada a cabo mediante la deformación controlada de la caja de simulación durante los 50ns, permite aproximar el efecto de las cargas dinámicas a nivel molecular. La respuesta del sistema, manifestada a través de la evolución gradual de la dimensión de la caja y la falta de inestabilidades estructurales, sugiere que el hidrogel es capaz de soportar ciclos simples de carga sin experimentar colapso estructural.

Esta evolución estructural se puede visualizar comparando las estructuras del hidrogel al inicio y al final de la simulación de dinámica molecular. Como se ilustra en la Figura 4-6, la red de PEGDA permanece continua y en su mayoría intacta a través del tiempo, incluso cuando ocurren reorganizaciones conformacionales inducidas por la deformación aplicada. Esta capacidad de deformarse sin perder cohesión es interesante para aplicaciones en parches cardíacos, donde el material necesita deformarse reversiblemente bajo cargas cíclicas.

En conjunto, el modelo computacional desarrollado cumple con el objetivo de describir el comportamiento del hidrogel bajo ciclos de carga dinámicos desde una perspectiva molecular, proporcionando criterios útiles para la predicción del desempeño del parche cardíaco y para la optimización de parámetros estructurales del material en etapas tempranas de diseño [32].



**Figura 4-6:** Evolución temporal del hidrogel durante la simulación MD (inicio y final).

# 5 Conclusiones y recomendaciones

## 5.1. Conclusiones

- El uso de simulaciones de dinámica molecular permitió diseñar y evaluar computacionalmente un hidrogel de PEGDA bioimprimible, proporcionando un análisis de su comportamiento estructural y dinámico a escala nanométrica, relevante para su aplicación como parche cardíaco.
- Los resultados evidenciaron que la red polimérica pre-entrecruzada permanece intacta en condiciones acuosas, alcanzando el equilibrio sin colapsos ni reorganizaciones estructurales bruscas en los 50 ns de simulación.
- La simulación de dinámica molecular indica que el hidrogel posee un comportamiento mecánico adecuado para el tejido miocárdico, coincidiendo cualitativamente con el módulo elástico del miocardio humano de 10–20 kPa. Aunque no se determina directamente el módulo elástico del hidrogel, se observa que su red polimérica mantiene integridad bajo condiciones dinámicas, sugiriendo compatibilidad mecánica con el entorno cardíaco.
- El análisis del RMSD y del volumen del sistema en el ensamble NPT demostró fluctuaciones controladas alrededor de valores promedio constantes, lo que indica que el modelo representa un hidrogel estructuralmente estable en condiciones térmicas y de presión controladas, cumpliendo con los criterios de estabilidad establecidos.
- La simulación logró reproducir la respuesta del material ante perturbaciones cíclicas térmicas y conformacionales sin pérdida de cohesión de la red polimérica.
- El hidrogel demostró estabilidad en simulaciones, pero su estabilidad no basta para aplicaciones médicas como parches cardíacos. Debe exhibir una biodegradación controlada, degradándose gradualmente a medida que se genera nuevo tejido cardíaco. Una degradación rápida podría comprometer su función de soporte, mientras que una degradación lenta podría obstaculizar la regeneración del tejido.
- Finalmente, los resultados muestran que la dinámica molecular es una herramienta adecuada para la evaluación temprana y la optimización computacional de hidrogeles bioimprimibles, prediciendo su comportamiento estructural antes de la fabricación y

proporcionando criterios para el diseño racional de parches cardíacos en ingeniería de tejidos.

## 5.2. Recomendaciones

- Se sugiere ampliar la duración de la simulación en investigaciones futuras con el fin de analizar el comportamiento del hidrogel durante períodos más prolongados y bajo condiciones más rigurosas.
- Incorporar simulaciones que consideren deformaciones mecánicas externas con el fin de complementar el análisis del comportamiento dinámico del material.
- Evaluar diferentes formulaciones del hidrogel, mediante la modificación de la densidad de entrecruzamiento y la composición, con el fin de optimizar su estabilidad y rendimiento.
- Se recomienda integrar los resultados de la dinámica molecular con métodos de simulación a mayor escala, tales como el análisis de elementos finitos, lo que permitirá una aproximación multiescala del comportamiento del parche.

# Bibliografía

- [1] Z. Wang, L. Wang, T. Li, S. Liu, B. Guo, W. Huang, and Y. Wu, “3d bioprinting in cardiac tissue engineering,” *Theranostics*, vol. 11, pp. 7948–7969, 2021. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8315053>
- [2] K. A. Deo, K. A. Singh, C. W. Peak, D. L. Alge, and A. K. Gaharwar, “Bioprinting 101: Design, fabrication, and evaluation of cell-laden 3d bioprinted scaffolds,” *Tissue Engineering - Part A*, vol. 26, pp. 318–338, 3 2020. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079490>
- [3] L. Faber, A. Yau, and Y. Chen, “Translational biomaterials of four-dimensional bioprinting for tissue regeneration,” *Biofabrication*, vol. 16, 1 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37757814>
- [4] S. Marino, R. Alheijailan, R. Alonaizan, S. Gabetti, D. Massai, and M. Pesce, “Cardiac tissue bioprinting: Integrating structure and functions through biomimetic design, bioinks, and stimulation.” *Gels (Basel, Switzerland)*, vol. 11, 7 2025. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40868723><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC12385601>
- [5] X. Yu, “Application of hydrogels in cardiac regeneration.” *Cardiology and therapy*, vol. 12, pp. 637–674, 12 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37979080><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC10703752>
- [6] P. Li, J. Hu, J. Wang, J. Zhang, L. Wang, and C. Zhang, “The role of hydrogel in cardiac repair and regeneration for myocardial infarction: Recent advances and future perspectives.” *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, vol. 10, 1 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36829659><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC9952459>
- [7] J. Shin, R. Kang, K. Hyun, Z. Li, H. Kumar, K. Kim, S. S. Park, and K. Kim, “Machine learning-enhanced optimization for high-throughput precision in cellular droplet bioprinting,” *Advanced Science*, vol. 12, p. 2412831, 5 2025. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12120697/>
- [8] J. Shin, Y. Lee, Z. Li, J. Hu, S. S. Park, and K. Kim, “Optimized 3d bioprinting technology based on machine learning: A review of recent trends

- and advances,” *Micromachines*, vol. 13, p. 363, 3 2022. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8956046/>
- [9] S. Freeman, S. Calabro, R. Williams, S. Jin, and K. Ye, “Bioink formulation and machine learning-empowered bioprinting optimization,” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 10, p. 913579, 6 2022. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9240914/>
- [10] F. Shams, M. Jamshidian, H. Shaygani, S. Maleki, M. Soltani, and A. Shamloo, “A study on the cellular adhesion properties of a hybrid scaffold for vascular tissue engineering through molecular dynamics simulation,” *Scientific Reports*, vol. 15, p. 16433, 12 2025. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12069603/>
- [11] A. Rahmani, R. Jafari, and S. Nadri, “Molecular dynamics simulation in tissue engineering,” *BioImpacts : BI*, vol. 15, p. 30160, 2024. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11954742/>
- [12] M. F. Reynoso-García, D. E. Nicolás-Álvarez, A. Y. Tenorio-Barajas, and A. Reyes-Chaparro, “Structural bioinformatics applied to acetylcholinesterase enzyme inhibition,” *International journal of molecular sciences*, vol. 26, 4 2025. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40332446/>
- [13] A. Banerjee, S. Datta, A. R. Chowdhury, and P. Datta, “A finite element analysis model to predict and optimize the mechanical behaviour of bioprinted scaffolds,” *3D Printing and Additive Manufacturing*, vol. 9, pp. 490–502, 3 2021. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2103.05721><http://dx.doi.org/10.1089/3dp.2021.0238>
- [14] J. Loureiro, S. P. Miguel, V. Galván-Chacón, D. Patrocinio, J. B. Pagador, F. M. Sánchez-Margallo, M. P. Ribeiro, and P. Coutinho, “Three-dimensionally printed hydrogel cardiac patch for infarct regeneration based on natural polysaccharides,” *Polymers*, vol. 15, p. 2824, 7 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2073-4360/15/13/2824/html><https://www.mdpi.com/2073-4360/15/13/2824>
- [15] M. Kitsara, G. Revet, Jean-Sebastien, Vartanian-Grimaldi, A. Simon, M. Minguy, A. Miche, V. Humblot, T. Dufour, and O. Agbulut, “Cyto- and bio-compatibility assessment of plasma-treated polyvinylidene fluoride scaffolds for cardiac tissue engineering,” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 10, p. 18, 5 2023. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2305.13324><http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2022.1008436>
- [16] M. Chingale, K. Cheng, and K. Huang, “3d bioprinting technology – one step closer towards cardiac tissue regeneration,” *Frontiers in Materials*, vol. 8, p. 804134, 2 2022. [Online]. Available: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

- [17] J. C. Blanco, A. Macías-García, J. M. Rodríguez-Rego, L. Mendoza-Cerezo, F. M. Sánchez-Margallo, A. C. Marcos-Romero, and J. B. Pagador-Carrasco, “Optimising bioprinting nozzles through computational modelling and design of experiments,” *Biomimetics*, vol. 9, p. 460, 8 2024. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11351652/>
- [18] A. Banerjee, S. Datta, A. R. Chowdhury, and P. Datta, “A finite element analysis model to predict and optimize the mechanical behaviour of bioprinted scaffolds,” *3D Printing and Additive Manufacturing*, vol. 9, pp. 490–502, 3 2021. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2103.05721><http://dx.doi.org/10.1089/3dp.2021.0238>
- [19] C. D. Roche, H. Lin, Y. Huang, C. E. de Bock, D. Beck, M. Xue, and C. Gentile, “3d bioprinted alginate-gelatin hydrogel patches containing cardiac spheroids recover heart function in a mouse model of myocardial infarction,” *Bioprinting*, vol. 30, p. e00263, 4 2023. [Online]. Available: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405886623000064?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405886623000064?utm_source=chatgpt.com)
- [20] H. Cui, C. Liu, T. Esworthy, Y. Huang, Z. X. Yu, X. Zhou, H. San, S. J. Lee, S. Y. Hann, M. Boehm, M. Mohiuddin, J. P. Fisher, and L. G. Zhang, “4d physiologically adaptable cardiac patch: A 4-month in vivo study for the treatment of myocardial infarction,” *Science Advances*, vol. 6, 6 2020. [Online]. Available: </doi/pdf/10.1126/sciadv.abb5067?download=true>
- [21] M. M. Fareed and S. Shityakov, “Next-generation hydrogel design: Computational advances in synthesis, characterization, and biomedical applications,” *Polymers*, vol. 17, p. 1373, 5 2025. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12115241/>
- [22] L. Li, Z. Liu, and R. Qi, “Molecular dynamics simulations in hydrogel research and its applications in energy utilization: A review,” *Energy Reviews*, vol. 3, p. 100072, 9 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772970224000051?via%3Dihub>
- [23] L. Rijns, J. W. Peeters, S. I. Hendrikse, M. E. Vleugels, X. Lou, H. M. Janssen, E. W. Meijer, and P. Y. Dankers, “Importance of molecular and bulk dynamics in supramolecular hydrogels in dictating cellular spreading,” *Chemistry of Materials*, vol. 35, pp. 8203–8217, 10 2023. [Online]. Available: [/doi/pdf/10.1021/acs.chemmater.3c01676?ref=article\\_openPDF](/doi/pdf/10.1021/acs.chemmater.3c01676?ref=article_openPDF)
- [24] K. Luo, N. Yudewitz, G. Subhash, and D. E. Spearot, “Effect of water concentration on the shock response of polyethylene glycol diacrylate (pegda) hydrogels: A molecular dynamics study,” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 90, pp. 30–39, 2 2019.

- [25] J. Zhu, “Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering,” pp. 4639–4656, 6 2010.
- [26] C. C. Lin and K. S. Anseth, “Peg hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine,” pp. 631–643, 3 2009.
- [27] G. P. Raeber, M. P. Lutolf, and J. A. Hubbell, “Molecularly engineered peg hydrogels: A novel model system for proteolytically mediated cell migration,” *Biophysical Journal*, vol. 89, pp. 1374–1388, 2005.
- [28] B. D. Fairbanks, M. P. Schwartz, C. N. Bowman, and K. S. Anseth, “Photoinitiated polymerization of peg-diacrylate with lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate: polymerization rate and cytocompatibility,” *Biomaterials*, vol. 30, pp. 6702–6707, 12 2009.
- [29] P. S. Gungor-Ozkerim, I. Inci, Y. S. Zhang, A. Khademhosseini, and M. R. Dokmeci, “Bioinks for 3d bioprinting: An overview,” pp. 915–946, 5 2018.
- [30] W. Hu, Z. Wang, Y. Xiao, S. Zhang, and J. Wang, “Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels,” pp. 843–855, 3 2019.
- [31] M. Radisic, “Biomaterials for cardiac tissue engineering,” 6 2015.
- [32] Q. Xu, Z. Xiao, Q. Yang, T. Yu, X. Deng, N. Chen, Y. Huang, L. Wang, J. Guo, and J. Wang, “Hydrogel-based cardiac repair and regeneration function in the treatment of myocardial infarction,” 4 2024.
- [33] A. Koochaki, M. Shahgholi, S. M. Sajadi, E. Babadi, and M. Inc, “Investigation of the mechanical stability of polyethylene glycol hydrogel reinforced with cellulose nanofibrils for wound healing: Molecular dynamics simulation,” *Engineering Analysis with Boundary Elements*, vol. 151, pp. 1–7, 6 2023.
- [34] Y. Tamai, H. Tanaka, and K. Nakanishi, “Molecular dynamics study of polymer-water interaction in hydrogels. 1. hydrogen-bond structure,” Tech. Rep., 1996.
- [35] A. Joachimiak, P. Wojciechowski, and T. Halamus, “The water structure in the polymer network with lc-organisation.” SPIE, 9 2004, pp. 407–412.
- [36] H. Zhang, Y. Cheng, X. Hou, B. Yang, and F. Guo, “Ionic effects on the mechanical and swelling properties of a poly(acrylic acid/acrylamide) double crosslinking hydrogel,” *New Journal of Chemistry*, vol. 42, pp. 9151–9158, 2018.
- [37] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, and E. Lindah, “Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers,” *SoftwareX*, vol. 1-2, pp. 19–25, 2015.

- [38] V. Ball, “Specific ion effects in hydrogels,” 12 2024.