

Biomateriales de uso cardiovascular

John Bustamante Osorno*

RESUMEN

Múltiples alteraciones estructurales del corazón y el sistema vascular traen como consecuencia disfunciones en la acción circulatoria; dependiendo de la severidad de tal lesión llega a ser necesario el reemplazo o la intervención sobre algunas estructuras por medio de diferentes implantes que pueden ser de tipo biológico o sintético. Las posibilidades abiertas con la incursión de diferentes biomateriales, con gran compatibilidad biológica y excelentes comportamientos biomecánicos, permiten disponer en la actualidad de una variedad de elementos para el manejo quirúrgico de pacientes con diversas patologías cardiovasculares, incrementando su calidad de vida.

Los biomateriales de uso cardiovascular surgen de los desarrollos de nuevos materiales, mediante procesos expeditos que brindan nuevas texturas, diversos comportamientos mecánicos y tolerancias al esfuerzo y a la agresión histoquímica, lo que garantiza un adecuado comportamiento al ser implantados en el organismo humano. Se hace una revisión de los diferentes biomateriales usados dentro de la patología cardiovascular, como aspecto introductorio de este apasionante tema. (MÉDICAS UIS 2007;20(1):53-9).

PALABRAS CLAVE: Biomateriales. Sistema cardiovascular. Materiales quirúrgicos.

INTRODUCCIÓN

Numerosas definiciones para el concepto de biomateriales han sido propuestas, la más general los define como “material o combinación de materiales sintéticos o naturales, los cuales pueden ser usados para sostener o reemplazar total o parcialmente un órgano, un tejido o la funcionalidad de alguna estructura dentro del organismo”. Por más de siete décadas, diferentes materiales han estado bajo investigación con el fin de reemplazar estructuras y tejidos cardiovasculares comprometidos tanto por patologías congénitas como adquiridas. Las primeras prótesis artificiales fueron introducidas en la práctica de la cirugía cardiovascular en 1952

cuando Hufnagel implantó la primera válvula cardíaca artificial, y en el mismo año, Voorhees introduce el primer injerto vascular artificial¹. Posteriormente, han sido desarrollados múltiples procedimientos reconstructivos a partir de lograr la biocompatibilidad de diferentes implantes, incluyendo los construidos con materiales sintéticos, el uso de prótesis con tejido biológico fabricado a través de ingeniería de tejidos, así como el transferir tejido procesado de un individuo a otro²⁻⁴.

GENERALIDADES

El campo de los biomateriales se extiende al diseño de dispositivos y estructuras implantables; los tópicos particulares incluyen el corazón artificial y los dispositivos de soporte circulatorio, las prótesis valvulares cardíacas y los injertos vasculares, los puentes cardiopulmonares, entre otros⁵. Sin embargo, a pesar de los significativos avances en la tecnología de implantes y de los procesos para su procesamiento y evaluación, la experiencia clínica revela desafíos de desarrollo hasta ahora inalcanzables en las prótesis

*MD. Ph.D. en cardiología. Post-Ph.D. en prótesis y bioimplantes Cardíacos. Presidente Asociación Colombiana de Bancos de Tejidos. Director Grupo de Dinámica Cardiovascular de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr Bustamante Circular 1ª No 70 – 01. Apartado aéreo 56006. Fax (574) 4159083. Medellín, Colombia. e-mail: john.bustamante@upb.edu.co

Artículo recibido el 15 de Enero de 2007 y aceptado para publicación el 18 de Febrero de 2007.

cardiovasculares. Como se describirá más adelante, los implantes actuales no son aún del todo perfectos e ideales, y los avances para optimizar las prótesis y dispositivos basados en nuevos biomateriales están activamente en curso. Las estrategias en este sentido vienen relacionándose con el fomento de la investigación transdisciplinaria, dirigida al desarrollo de biomateriales cardiovasculares novedosos, donde se aplican aspectos de la química, la física, la biología, tecnología de los sistemas informáticos, y nuevas tecnologías de producción. Los esfuerzos de las investigaciones se enfocan a entender las relaciones entre el biomaterial implantado, los mecanismos moleculares responsables de trombogénesis, la interacción de las proteínas circulantes del plasma y los elementos celulares de la sangre con las superficies del biomaterial⁶⁻⁸; los cuales son mal entendidos, particularmente en los niveles moleculares y submolecular; así como, interacciones célula-superficie y receptor-ligando, incluyendo la adherencia bacteriana y la infección, enmarcados todos dentro del término de la biocompatibilidad.

Además de lo anterior, dentro de la interacción del implante cardiovascular con el organismo se debe considerar la posibilidad de falla mecánica. Aunque las cargas típicas son relativamente bajas si se comparan con implantes ortopédicos por ejemplo, se espera que el implante posicionado en el aparato cardiovascular funcione adecuadamente varios años, lo que a la frecuencia cardíaca y de pulsación normal puede significar cientos de millones de ciclos, teniendo que considerarse los efectos de lo que se denomina fatiga dinámica del material. De otro lado, los implantes también pueden afectar su entorno y entre ellos las células sanguíneas. La hemólisis puede ocurrir como reacción al material o sus productos de degradación, así como al resultado del estrés de flujo debido al movimiento de la sangre por la superficie del material implantado, derivando en trauma hemático. La hemólisis va a disminuir la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, empeorando la condición física del paciente.

Como el biomaterial entra en contacto con el tejido vivo, otro de los problemas presentado es el crecimiento excesivo de tejido de reacción alrededor del dispositivo⁹. Este puede ser causado por reacción exagerada del tejido circundante que desencadena una reacción de encapsulación

natural a cualquier cuerpo extraño, estrés sobre el tejido circundante causado por el implante, o reacción de productos de degradación del material. Los injertos vasculares, en particular los de diámetro pequeño, están sujetos a hiperplasia anastomótica, la cual reduce el diámetro del injerto en el sitio de la anastomosis limitando su funcionalidad. Una respuesta de hiperplasia similar ocurre alrededor de los *stents* endovasculares usados para mantener permeables los vasos después de una angioplastia. Las válvulas cardíacas protésicas pueden fallar si existe crecimiento de tejido entre las partes móviles o valvas.

En la carrera de desarrollo que involucra los diferentes biomateriales utilizados se incluyen acciones de transferencia de tecnología, desarrollo de producto, definiciones de requisitos reguladores, y evaluación de producto en los que se emplea una variedad de técnicas sensibles analíticas y experimentales, de novedosas metodologías incluyendo nanotecnología para la microfabricación, y el modelamiento numérico-matemático para identificar las interacciones entre el modelo funcional, los materiales y los métodos de manufactura, con el fin de definir los parámetros para el desarrollo racional de nuevos biomateriales.

IMPLANTES CARDIOVASCULARES

Los elementos que han sido utilizados como implantes para el sistema cardiovascular incluyen materiales biológicos procesados, plásticos, cerámicos y metales diversos¹⁰. Los materiales de origen biológico incluyen elementos tanto humanos como animales, entre ellos los más usados son pericardio, válvulas cardíacas, arterias y venas^{11,12}; también algunos derivados biológicos, como cubiertas de colágeno y heparina.

Metales como el titanio, acero inoxidable, nitinol y aleaciones de cobalto y cromo, han sido usados en varios tipos de implantes⁹. Estos son metales con poca reacción. La plata ha sido usada como cubierta en algunos dispositivos implantables debido a su resistencia a la infección. Algunos cerámicos como el carbón pirolita han sido también usados como cubiertas por su comportamiento tromboresistente y tolerancia al desgaste. El carbón pirolita y otros grafitos han sido utilizados en la fabricación de prótesis valvulares.

Los materiales poliméricos que se han usado en el sistema cardiovascular incluyen el politetrafluoretileno, polietileno tereftalato, poliuretano, polivinil cloride,

etcétera¹³. Telas construidas en politetrafluoretileno y polietileno tereftalato son ampliamente usadas en el reemplazo y reparo vascular. También se viene usando en *stents* híbridos para tratamiento vascular como el de uso aórtico, construidos con las mismas aleaciones de metales pero con recubrimiento de textiles similares a los usados en injertos vasculares.

Los biomateriales pueden ser usados en el sistema cardiovascular en dispositivos tanto de aplicación temporal como permanente. Esas categorías son útiles para la determinación del tipo de pruebas y requisitos necesarios en dichos dispositivos. Los implantes temporales incluyen un amplio rango de catéteres usados para el diagnóstico y el tratamiento en cardiología intervencionista. Estos también incluyen cánulas para uso en circuitos de *bypass*. Implantes permanentes incluyen injertos vasculares, prótesis valvulares, así como equipos de asistencia circulatoria.

IMPLANTES CARDÍACOS

Hay dos opciones principales como sustitutos de válvulas cardíacas, las prótesis artificiales o mecánicas y las bioprótesis. Los homoinjertos criopreservados son también usados clínicamente, pero es menos acudido debido a su limitada disponibilidad. Con respecto a las válvulas mecánicas, los modelos más recientes exhiben largo tiempo de durabilidad y aceptable perfil funcional, pero en general las desventajas incluyen la necesidad de terapia de anticoagulación permanente, los problemas de sangrado por la anticuagulación, y su funcionalidad diferente a la de las válvulas cardíacas naturales, generando frecuentemente trauma hemático y hemólisis.

Las bioprótesis valvulares xenogénicas consisten en válvulas aórticas y mitrales porcinas o válvulas manufacturadas de tejido pericárdico bovino químicamente procesadas para preservar el tejido, y sostenidas en algún tipo de soporte artificial. Estas bioprótesis muestran mejor hemodinamia que las mecánicas, y su uso no requiere terapia constante de anticoagulación, lo que es una ventaja importante, desafortunadamente, por el tejido biológico estas tienen por lo general poco tiempo de supervivencia, debido a procesos de calcificación y al desgaste de las valvas¹⁴. Biomateriales basados en tramas de colágeno vienen siendo empleados en varias aplicaciones tal como en prótesis valvulares cardíacas, reparos y parches. El material más ampliamente estudiado en este sentido es el derivado de pericardio bovino, porcino y equino.

El uso de estos biomateriales naturales ha requerido el refinamiento de un proceso de pretratamiento físico-químico para preservar el tejido, incrementado la resistencia a la degradación enzimática o química, reduciendo la inmunogenicidad del material y esterilizando el tejido. Múltiples técnicas que buscan el entrecruzamiento de las fibras de soporte en el tejido han sido exploradas con el fin de encontrar el procedimiento ideal para estabilizar la estructura colágena del tejido, y al mismo tiempo conserve su integridad mecánica y elasticidad natural.

Además de las técnicas que actúan en la trama de soporte del tejido, otras técnicas de descelularización han demostrado que pueden reducir la respuesta inmune del receptor, generando un biomaterial natural a través de cultivos celulares y aplicaciones de ingeniería de tejidos. Los materiales derivados tienen varias ventajas mecánicas, químicas y biológicas sobre los materiales sintéticos relacionadas con el estrés cortante de la capa límite y el trauma hemático.

Actualmente, la investigación también se centra en dispositivos y biomateriales para la asistencia circulatoria. Las propuestas con bombas de soporte circulatorio se centran en las características mecánicas, pero también en la vida de flexión y la biodegradación del polímero en contacto con la sangre (poliuretanos). Un programa con polímeros electroactivos está explorando aplicaciones cardíacas, incluyendo las bombas de desplazamiento sanguíneo, con polímeros que se deforman cuando se aplica un campo eléctrico. Este nuevo acercamiento tiene el potencial de permitir el diseño de bombas sanguíneas protésicas que son más similares funcionalmente al corazón natural.

IMPLANTES VASCULARES

Millones de injertos vasculares son implantados anualmente en el mundo para reemplazar vasos sanguíneos afectados. La patología arterial se deriva generalmente de placas ateromatosas que afectan el endotelio y capas internas del vaso, y que subsecuentemente restringen la luz del mismo, lo que se complica con la formación de trombos y obstrucción del flujo sanguíneo. Para la reconstrucción de grandes arterias, como la aorta o la arteria iliaca, son de elección los injertos sintéticos de politetrafluoroetileno expandido ePTFE (ref. Murray-Wijelath J, Lyman DJ, Wijelath ES. Vascular graft healing.

III. FTIR analysis of ePTFE graft samples from implanted bigrafts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004 Aug 15;70(2):223-32.) o dacrón; sin embargo, los materiales sintéticos no son de elección para la reconstrucción de arterias de pequeño diámetro (6 mm), como es requerido en reconstrucciones en miembros inferiores y en injertos coronarios, porque estos conllevan un riesgo mayor de trombosis y obstrucción. En estos procedimientos, se han usado injertos venosos y arteriales autólogos como vena safena, arteria mamaria interna, arteria gastroepiploica, epigástrica inferior y arteria radial. Los aloinjertos arteriales criopreservados también han sido usados, pero aún no se obtienen óptimos resultados por la alta frecuencia de oclusión y problemas relacionados con deformación aneurismática que han limitado su uso. De otro lado, los injertos venosos tienen una pared delgada que puede afectarse cuando es trasplantada al sistema arterial. Así, persiste la necesidad de desarrollar nuevos modelos de prótesis vasculares que puedan ser usadas en la reconstrucción de vasos de diámetro pequeño. La creación de este tipo de injerto, incluyendo técnicas de ingeniería de tejidos, ha sido la meta de cientos de grupos durante los últimos años.

PROCESADO DE TEJIDOS BIOLÓGICOS

Para el procesamiento de tejidos biológicos el medio de preservación más utilizado ha sido el glutaraldehído, el cual reacciona con los grupos amino de los radicales de lisina en las proteínas como el colágeno, induciendo la formación de entrecruzamiento químico y estabilizando el tejido contra la degradación química y enzimática. Debido a su característica mixta hidrofóbica e hidrofílica, le permite a las moléculas penetrar rápidamente medios acuosos y membranas celulares. El entrecruzamiento químico obtenido con el glutaraldehído también ha mostrado la reducción del reconocimiento inmunológico del tejido, controlando la estabilidad de la triple hélice del colágeno y suprimiendo la viabilidad de las células tisulares, previniendo la aparición de reacciones antigénicas. De otro lado, también actúa como un agente esterilizante contra gran cantidad de bacterias y hongos. Pero en efecto, dicho procesamiento químico a pesar de otorgar elementos favorables induce otros efectos indeseables, como es el compromiso de las propiedades mecánicas y la

calcificación del tejido, así como la citotoxicidad, estos causados por mecanismos no del todo entendidos.

El tejido tratado con glutaraldehído exhibe un cambio de las propiedades mecánicas comparado con el tejido no tratado. Las válvulas y las paredes vasculares tienden a tornarse más rígidas. Estos cambios mecánicos pueden facilitar la falla temprana del dispositivo, sea a través del directo desgarramiento del tejido o por la aceleración de la calcificación.

Las condiciones físicas brindadas al tejido durante la preservación pueden resultar en cambios permanentes en el comportamiento mecánico del tejido fijado. La aplicación de cargas uniaxiales y biaxiales durante el tratamiento con glutaraldehído puede variar la configuración de la estructura del colágeno y la elastina, impactando en la organización de la matriz y geometría del crizado del colágeno. Con el fin de modular las propiedades mecánicas de los tejidos tratados, se debe prevenir la inducción de estrés y presión durante el proceso de fijación. Otra técnica mediante la alteración de la constante dieléctrica del solvente durante la fijación pretende mejorar las propiedades mecánicas de los tejidos fijados con glutaraldehído, variando la conformación del colágeno afectando la extensión de entrecruzamiento químico.

CITOTOXICIDAD DEL TEJIDO TRATADO CON GLUTARALDEHÍDO

Las células endoteliales generalmente no crecen sobre el tejido tratado de una bioprótesis implantada, y los efectos citotóxicos del glutaraldehído presumiblemente contribuyen a esta falta de endotelización. La solución de glutaraldehído contiene formas monoméricas, hemiacetales poliméricos y aldehídos poliméricos. Estos últimos han mostrado liberarse lentamente del tejido de la bioprótesis, produciendo efectos citotóxicos. Se debe considerar que con el tiempo en las soluciones de almacenamiento puede haber degradación del glutaraldehído hacia aldehídos citotóxicos. Algunos medios para detoxificar o neutralizar los efectos tóxicos de los tejidos procesados se están investigando actualmente. La alternancia en las soluciones de almacenamiento tales como hidroxibenzoato, en lugar de almacenar en el mismo glutaraldehído, además de un exhaustivo lavado luego de los procedimientos, ha reducido parcialmente los efectos citotóxicos.

Algunos grupos químicos han demostrado beneficios durante el proceso de detoxificación, entre estos el tratamiento con ácido L-glutámico con bajo pH ha sido usado para extraer y neutralizar grupos aldehídos del tejido tratado, mejorando la habilidad de dichos tejidos para soportar el crecimiento de células endoteliales. Otros tratamientos han incluido el uso de protamina, difosfonatos y ácido homocisteico. Además de los efectos benéficos sobre la citotoxicidad, la extracción y neutralización de estos subproductos del glutaraldehído están también relacionados con la reducción de la calcificación.

CALCIFICACIÓN DEL TEJIDO TRATADO CON GLUTARALDEHÍDO

La formación de depósitos cálcicos resulta en rigidez de las cúspides valvulares o las paredes de los vasos, perdiendo flexibilidad y llegando a bloquear la apertura de la válvula o el vaso¹⁵. Este efecto colateral del glutaraldehído limita severamente el tiempo de vida del implante, y la convierte en la primera causa de falla de las bioprótesis valvulares.

A pesar de la importancia clínica del problema, el fenómeno de la calcificación no está completamente resuelto y dominado. Es sabido que la calcificación es un evento multicausal, el cual está relacionado con: presencia de fosfolípidos en el tejido, que pueden atraer iones de calcio; cavidades en el tejido creados por la remoción de proteoglicanos durante el proceso o degradación celular; tratamiento químico con glutaraldehído; respuesta inmune; estrés mecánico o depósito de diversas proteínas.

ADAPTACIÓN DEL BIOIMPLANTE

El transporte inadecuado de sustratos entre la microvasculatura del receptor y el material implantado limita la utilidad de una variedad de aplicaciones médicas incluyendo la ingeniería de tejidos y la terapia genética basada en células. La respuesta de cuerpo extraño hacia los biomateriales implantados ilustra el factor primario que limita el transporte entre la microcirculación y el material implantado. La respuesta típica con el bioimplante se caracteriza por tres fases: formación de una capa delgada de macrófagos adyacente al biomaterial implantado, una cápsula avascular limitada por colágeno denso y una región externa de neovascularización.

INGENIERÍA DE TEJIDOS

Los primeros ensayos con tejido obtenido a partir de ingeniería tisular, generado sea en procesos *in vivo* o *in vitro*, demuestran que pueden funcionar y sobrevivir en un medio artificial; desafortunadamente, la viabilidad celular y la funcionalidad disminuye luego de la implantación, a extremos que limitan aún la utilidad de la ingeniería de tejidos. Existen varias causas potenciales, pero una de las más críticas ha sido atribuida a la falta de un sistema microvascular funcional, con la subsecuente limitación del transporte de elementos orgánicos en el tejido implantado. En el momento varios métodos se han abierto a la investigación para promover la formación de microvasculatura sea del huésped o del implante, aunque aún no hay resultados del todo satisfactorios.

TERAPIA GENÉTICA BASADA EN CÉLULAS

Dos aproximaciones a esta técnica se relacionan con la implantación de células modificadas genéticamente como parte de tejidos de ingeniería o dentro de un dispositivo aislado. Dentro de la discusión de la importancia de la microvasculatura, estas dos rutas pueden ser consideradas con similares inconvenientes a los expuestos en ingeniería de tejidos.

MATERIALES ARTIFICIALES

La investigación en el campo de los biomateriales cardiovasculares ha estado dirigida a la búsqueda de materiales que sean altamente resistentes a la absorción de proteínas y así a la adhesión de células que llevan a una inconveniente integración entre el material implantado y el tejido circundante, tal como las plaquetas, monocitos y macrófagos.

Cuando un biomaterial sintético se coloca en contacto con la sangre, una capa de proteínas se fija rápidamente en la superficie^{16,17}. Esta capa de proteína puede inducir trombosis por cualquiera de dos vías. La primera de éstas implica a las proteínas adhesivas tales como fibrinógeno y el factor de Von Willebrand. Estas proteínas median la adherencia y la activación de las plaquetas circulantes^{18,19}. El segundo camino implica al factor Hageman (factor de coagulación XII) que inicia la vía de activación de contacto de la cascada de coagulación, penetrando en los mecanismos de la adherencia y de la activación de tales células, incluyendo la absorción de fibrinógeno y la activación de receptores que

llevan a la activación de las plaquetas y monocitos, adsorción de IgG y activación del complemento. Los trombos formados pueden ocluir y hacer disfuncional el implante, que dependiendo de su localización, pueden resultar en infarto cardíaco, falla cardíaca, accidente vascular cerebral, parálisis o fallo de otros órganos.

A pesar de los avances, todavía no han sido encontrados materiales que sean de hecho verdaderamente inertes *in vivo* por períodos de tiempo prolongados. Como tal, los investigadores en este campo han dado vuelta hacia la búsqueda de materiales bioactivos, con la meta de regular los procesos tales como la coagulación, activación del complemento, trombosis y estímulo de la inflamación crónica, que pueden alternadamente inducir respuestas proliferativas de más largo plazo. Ejemplo de tales procesos incluye la compleja interacción entre la generación o liberación de bioactivos, el desarrollo de materiales que reactivamente generan óxido nítrico, o la entrega de heparina por rutas nuevas. Naturalmente, los estudios biológicos continúan, examinando los caminos por los cuales múltiples proteínas procoagulantes, proinflamatorias y protrombóticas actúan en conjunto para fijar el proceso de la inconveniente integración del implante.

De otro lado, diversos biomateriales vienen siendo utilizados como plantillas o bases para la producción en ingeniería de tejidos, así como para la elaboración de soportes de implantes reabsorbibles, que al ser implantados dan lugar a una biointeracción por parte del huésped y que finalmente no quedan trazas del biomaterial original.

Además de considerar el material por sí mismo como sustrato, también se debe abordar el tema de su estructura y configuración; dentro de esto, se está trabajando en los sistemas bioinspirados, mimificando estructuras biológicas nativas que pueden servir como modelos en el diseño de interfases mejorando la compatibilidad sanguínea, aceptación por el huésped y funcionalidad; lo que llega a acuñarse como arquitectura de biomateriales.

CONCLUSIONES

La investigación que recae sobre los biomateriales es un aspecto importante en todos los dispositivos a ser implantados en el sistema cardiovascular. Se espera que los avances continúen en todos los frentes de biomateriales cardiovasculares, a saber hacia una comprensión más profunda de

mecanismos, y hacia el desarrollo de los acercamientos a intervenir dentro del contexto de dichos mecanismos, los cuales traerán los nuevos materiales para el uso en terapias cardiovasculares, tales como el reemplazo de los vasos sanguíneos, las válvulas del corazón, y la provisión de algunos dispositivos que entran en contacto con íntimos componentes del sistema cardiovascular, tales como membranas de diálisis y de oxigenación, catéteres de intervencionismo y stents cardiovasculares, etcétera.

Las actividades de investigación se dirigen a la determinación del cómo las propiedades físicas y químicas de las superficies sintéticas y naturales (por ejemplo composición química, equilibrio hidrofílico/hidrofóbico, carga superficial, topografía) influyen las relaciones de la estructura y la función de las proteínas, así como el desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis y la modificación de biomateriales en el nivel submolecular en la ingeniería de la nano-escala.

SUMMARY

Biomaterials of cardiovascular use

Multiple structural alterations of the heart and the vascular system bring as consequence dysfunctions in the circulatory activity; depending upon the severity of the injury could be necessary the replacement or the intervention of some structures by means of different implants, which can be of biological or synthetic type. The opened possibilities with the appearing of many biomaterials, with great biological compatibility and excellent biomechanical behaviors, allow the use nowadays of a variety of elements for the surgical intervention of patients with several cardiovascular pathologies, increasing their quality of life.

The cardiovascular biomaterials arise from the development of new materials, by means of effective processes that offer new textures, diverse mechanical behaviors, tolerances to strain and to histological-chemical aggression, which guarantees a suitable behavior when being implanted in the human body. An abstract of different biomaterials used within the cardiovascular pathology is given in this paper, as introductory aspect of this exciting subject. (MÉDICAS UIS 2007;51-9).

Key Words: Biomaterials. Cardiovascular system. Surgical materials

BIBLIOGRAFÍA

1. Hopkins RA. Cardiac reconstructions with allograft valves. Springer-Verlag, New York 1989 p. 194.
2. Bustamante J, Villegas A. Prótesis valvulares mecánicas. Rev Col Cardiol 1999;7(4):202-13.
3. Bustamante J, Zapata J. Tejidos biológicos para uso cardiovascular. Gaceta Cardiovascular 1998;(1):5.
4. Hench L, Jones J. Biomaterials, artificial organs and tissue engineering. CRC Press. London 2006. p. 284.
5. Bustamante J, Santamaría J, Juárez A. Diseño y evaluación de bioprótesis valvulares cardíacas "Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez". Rev Méx Ing Biomed 1997;18(1):33-9.
6. Deppisch R, Haug U, Gohl H, Ritz E. Role of proteinase/antiproteinase inhibitor disequilibrium in the bioincompatibility induced by artificial surfaces. Nephrol Dialysis Transplant 1994;9(Suppl 3):17-23.

7. Gemmell CH, Ramirez SM, Yeo EL, Sefton MV. Platelet activation in whole blood by artificial surfaces: identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leukocytes as material-induced activation events. *J Lab Clin Med* 1995;125:276-87.
8. Massia S, Stark J, Letbetter D. Surface-immobilized dextran limits cell adhesion and spreading. *Biomaterials* 2000;21:2253-61.
9. Schwartz RS, Holmes DRJ, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1284-93.
10. Bustamante J, Peña R, Ochoa J, Suárez G, Giraldo M, Bernal L, et al. Diseño y desarrollo de un nuevo anillo de soporte para bioprótesis valvular cardíaca porcina o humana - BioStent. *Gaceta Cardiovascular* 2001;7:2.
11. Aranzazu D, Bustamante J, Rodríguez B, Giraldo G, Alvarez L, Aguilar J. Estudio anatomopatológico de válvulas aórticas porcinas a seleccionar para la elaboración de bioprótesis cardíacas. *Rev Col Cardiol* 2001;9(2):232.
12. Bustamante J, Zapata J. Uso de pericardio bovino como bioimplante cardiovascular. *Gaceta Cardiovascular* 2005;(13):9-11.
13. Wang DA, Feng LX, Ji J, Sun YH, Zheng XX, Elisseeff JH. Novel human endothelial cell-engineered polyurethane biomaterials for cardiovascular biomedical applications. *J Biomed Mater Res A* 2003. 15;65(4):498-510.
14. Zapata J, Villegas A, Montoya M, Duran M, Giraldo N, González G, et al. Seguimiento de bioprótesis porcina a 8 años (1991-1998). *Rev Col Cardiol* 1999;7(6):339.
15. Khor E, Wee A, Feng TC, Goh DC. Glutaraldehyde-fixed biological tissue calcification: effectiveness of mitigation by dimethylsulphoxide. *J Mater Sci Mater Med* 1998;9(1):39-45.
16. Prunotto M, Galloni M. Stenting: biomaterials in mini-invasive cardiovascular applications. *Anal Bioanal Chem* 2005;381(3):531-3.
17. Santin M, Mikhailovska L, Lloyd AW, Mikhailovsky S, Sigfrid L, Denyer SP, et al. In vitro host response assessment of biomaterials for cardiovascular stent manufacture. *J Mater Sci Mater Med*. 2004;15(4):473-7.
18. Goodman SL. Sheep, pig, and human platelet-material interactions with model cardiovascular biomaterials. *J Biomed Mater Res* 1999;45(3):240-50.
19. Babatasi G, Bara L, Massetti M, Galateau F, Agostini D, Khayat A, Samama MM. Thrombogenicity of biomaterials in cardiovascular surgery. Methods for improving the thrombogenicity of cardiovascular prostheses. *Presse Med* 1997;26(34):1648-53.