

# Fijación de materiales biológicos mediante suturas y adhesivos biológicos

GARCÍA PÁEZ JM., JORGE HERRERO E., CARRERA SANMARTÍN A. \*, MILLÁN I., CORDÓN A. \*, ROCHA A., MARTÍN-MAESTRO MA., MORALES S., CASTILLO-OLIVARES JL.  
Servicios de Cirugía Experimental y Bioestadística, Clínica Puerta de Hierro,  
\*Departamento de Mecánica Estructural y Resistencia de Materiales,  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales, Madrid, España.

## Resumen

Las suturas son los elementos usados para fijar implantes o velos valvulares de las bioprótesis cardiacas. Tienen gran resistencia, su escasa elasticidad genera tensiones internas en los elementos que fijan. Se han comenzado a utilizar con fines médicos en la cirugía adherentes biológicos como elementos de fijación aunque no hay experiencia en bioprótesis.

El objetivo de este trabajo era conocer si las muestras suturadas y pegadas eran capaces de proporcionar resistencia y elasticidad suficiente como para aportar un beneficio a la sutura, en la fijación de implantes o en la construcción de bioprótesis cardiacas. Para ello, hemos diseñado un ensayo de resistencia a tracción de 60 muestras de pericardio de ternera, material que se utiliza para fabricar velos valvulares de bioprótesis, comparando el comportamiento mecánico de 24 muestras suturadas con sutura continua borde a borde, prolene 5/0, a 45° y 90° del eje principal de la carga y otras 24 muestras similares, en las que el ojal del hilo de sutura (o parte del tejido que atraviesa la aguja de sutura) había sido reforzado con un adhesivo de fibrina. Como grupo de control se emplearon doce muestras sin sutura ni adhesivo.

Los resultados obtenidos confirman la pérdida de resistencia al esfuerzo de tracción de las muestras suturadas, borde a borde, independientemente de la dirección de la sutura en relación con el eje principal de la carga. Esta forma de sutura no debe ser utilizada.

La pérdida de resistencia se manifiesta tras pequeñas deformaciones de las muestras de pericardio. Para un 15% de deformación el estrés medio necesario para el grupo de control fue de 3.15 MPa frente a 0.92 MPa y 1.98 MPa, valores extremos de las series suturadas ( $p < 0.01$ ).

Por otra parte, el uso de adherentes de fibrina no mejoró ni la resistencia ni la elasticidad de las muestras, aunque homogenizó el comportamiento mecánico de aquellas muestras suturadas que reforzaron con adherente de fibrina los ojales de paso de los hilos de sutura.

**Palabras clave:** adhesivos biológicos, suturas, resistencia mecánica, bioprótesis cardiacas.

## Introducción

Los elementos de fijación del tejido biológico en las bioprótesis cardiacas son los hilos de sutura. Tienen una gran resistencia al esfuerzo de tracción y son compatibles e inertes (1). Pero los hilos de sutura muestran a la vez una elevada resistencia a la deformación, y son mucho menos elásticos que los tejidos que fijan (2,3). Este distinto comportamiento mecánico produce una fuerte interacción que

se convierte en tensiones internas en los biomateriales utilizados. Estas tensiones son difícilmente absorbidas y pueden considerarse como una causa, no única, del fracaso precoz de las prótesis biológicas cardiacas (4,5).

La sustitución de las suturas por otros elementos de fijación es en la actualidad una cuestión teórica. Los adhesivos o pegamentos biológicos tienen cada día un papel mayor como elementos auxiliares en reparaciones quirúrgicas (6), sin embargo su resistencia, duración y problemas siguen siendo motivo de investigación (7).

En algunos campos de la medicina como en la cirugía ocular, la experiencia es mayor. Un cianocrilato (2-octilcianocrilato) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) se ha comparado con una sutura comercial (polipropileno) en

### Correspondencia:

J.M. García Páez.  
Clínica Puerta de Hierro  
C/San Martín de Porres nº 4  
Madrid 28035 España.  
Tel. 913162240 ext 5431.  
E-mail [josem-paez@telefonica.es](mailto:josem-paez@telefonica.es)

la blefaroplastia con resultados excelentes en cuanto a la sustitución de la sutura (8).

La utilización combinada de sutura junto con adhesivos biológicos se usa en la cirugía reparadora de la disección aórtica. La alta mortalidad de dicha técnica quirúrgica proporciona pocos datos cuantitativos de la experiencia y, por tanto, hace difícil evaluar la idoneidad de esta combinación.

En nuestro trabajo analizamos el comportamiento mecánico en ensayos a tracción de muestras de pericardio de ternera, similar al material utilizado en la fabricación de valvas valvulares de bioprótesis cardiacas (9,10). Un grupo de muestras fueron cortadas y posteriormente suturadas con un hilo de sutura comercial, prolene, y otro grupo muestras igualmente cortadas y suturadas pero los orificios de la sutura fueron taponados con un adhesivo biológico comercial autorizado para usos médicos, Tissucol®, utilizado en cirugía para ayudar en la cicatrización y reparación de heridas. El objetivo de este trabajo era conocer si las muestras suturadas y pegadas eran capaces de proporcionar resistencia y elasticidad suficiente, como para aportar un beneficio a la sutura en la fijación de implantes o en la construcción de bioprótesis cardiacas (9).

## Material y métodos

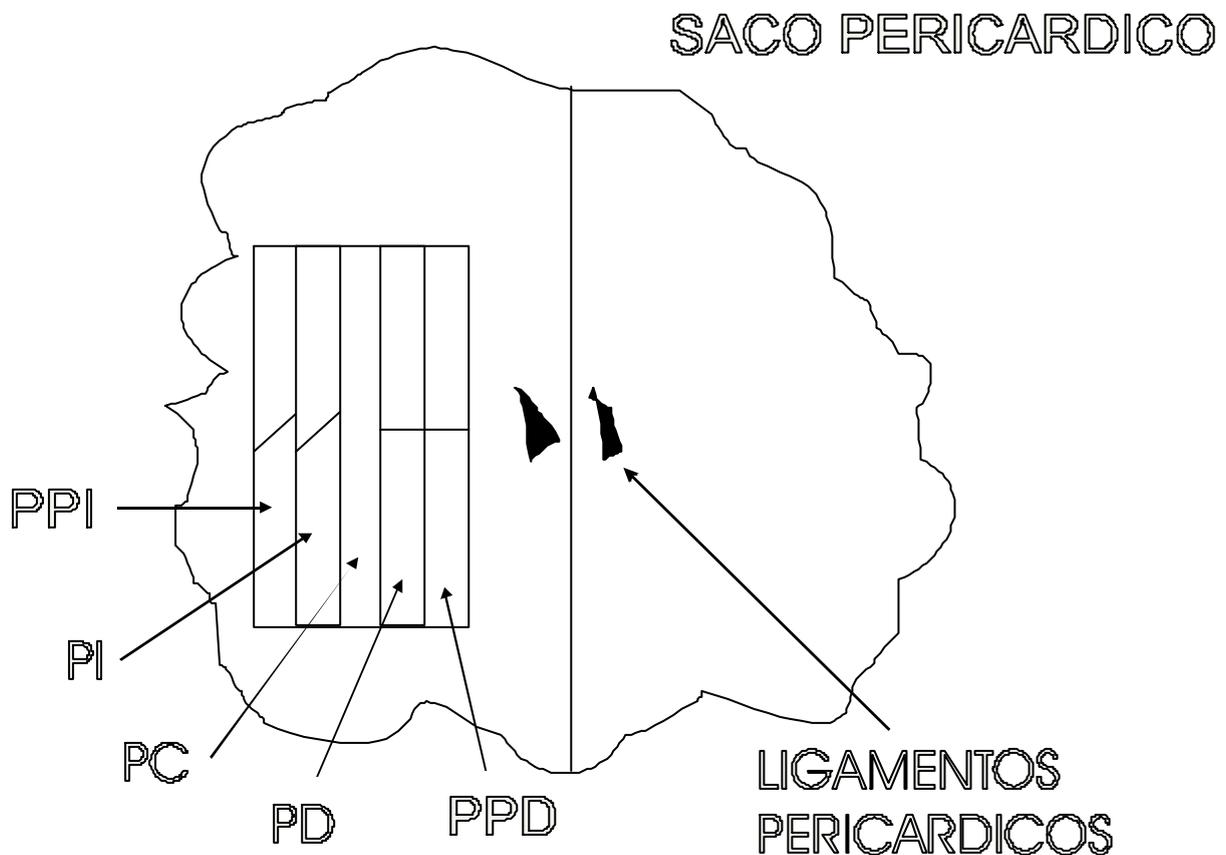
### *Pericardio de ternera*

Se utilizó pericardio de ternera obtenido directamente de un matadero local. Los animales fueron sacrificados entre los nueve y los doce meses de vida. El tejido fue transportado en suero salino (NaCl al 0.9%) al laboratorio donde fue limpiado de forma manual de los restos de grasa y adherencias.

El saco pericárdico obtenido era pericardio parietal de la región anterior del corazón y cubrían un tercio del corazón en su parte anterior entre el ventrículo derecho y el izquierdo. Los sacos pericárdicos de ternera obtenidos, una vez abiertos, eran de un tamaño aproximado de 15 cm de alto, en dirección apico-caudal, por 10 cm de ancho. Para su orientación y corte posterior de las muestras, se abrieron dejando el ligamento diafragmático en el centro y los ligamentos esternopericárdicos en su circunferencia.

Las muestras para los ensayos mecánicos se cortaron en dirección longitudinal, de la raíz a la cúspide con una longitud de 12 cm y una anchura de 2 cm (figura 1)

Posteriormente, las muestras para ensayos se trataron durante 24 horas con glutaral-dehído al



**Figura 1.** Esquema de la obtención de las muestras: PC controles; PD suturada a 45°; PI suturada a 90°; PPD suturada a 45° y pegada; PPI suturada 90° y pegada.

0.625% (v/v), obtenido de una preparación comercial a una solución de glutaraldehído al 25% (Sigma-Aldrich) en un tampón fosfato sódico 0.1 M a pH 7.4. La proporción empleada para el tratamiento químico fue de 1/50 (p/v),

#### Adhesivo

Se utilizó un adhesivo comercial Tissucol® Immuno 5,0 (Baxter AG, Viena, Austria), un adhesivo biológico de fibrina, autorizado para uso médico. Fabricado con dos componentes de origen humano, el primero un concentrado de proteico liofilizado para disolver con una disolución de aprotinina y como segundo componente trombina humana también liofilizada. Estos dos componentes se reconstituyen con una solución de cloruro cálcico y son mezclados.

#### Sutura

Se utilizó una sutura comercial, prolene 5/0, compuesta por un polipropileno, monofilamento no absorbible (Ethicon, U.K.). La sutura se realizó borde a borde, tanto en las muestras de pericardio cortadas a 90° de eje principal de la muestra como las cortadas a 45° de dicho eje.

### Metodología del ensayo

#### Series para ensayos

Se realizaron 60 ensayos (tabla 1). Una serie de control de 12 ensayos, (PC) y 48 ensayos con muestras cortadas en su parte central para ser posteriormente suturadas, 24 muestras (series PI y PD) y 24 muestras suturadas y pegadas (series PPI y PPD), ver Figura 1.

La distribución de las series para ensayo fue de la siguiente manera:

#### Grupo sin suturar:

- serie PC: Grupo Control con muestras no suturadas, ni pegadas.

#### Grupos con suturas:

- serie PD muestras cortadas en su zona central a 45°, suturadas con sutura continua.

- serie PI muestras cortadas en su zona central a 90°, suturadas con sutura continua.

#### Grupos con suturadas y adhesivo:

- serie PPD muestras cortadas en su zona central a 45°, suturadas y pegadas.

- serie PPI muestras cortadas en su zona central a 90°, suturadas y pegadas.

#### Ensayos

Las muestras se conservaron a 4°C hasta los ensayos en una disolución salina con dos antibióticos para evitar la contaminación de las muestras: NaCl 0.9% y estreptomycin 333 mcg/ml y penicilina 2000 Ud/ml.

Los espesores de las membranas se determinaron mediante lecturas seriadas en diez puntos, mediante un micrómetro Mitutoyo (Elecount serie E/A33/8 digital) con una precisión a 20 °C de ±3 micras.

Las muestras fueron sometidas al ensayo de tracción uniaxial hasta la rotura, siguiendo siempre el eje mayor de la muestra. Los ensayos se realizaron en una maquina Instron TTG4 Tensile Tester (Instron Ltd.High Wycombe, Buck, England), que puede determinar el estrés y la deformación producida.

**Tabla 1.** Valores medios a rotura, sin selección

Series	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	R <sup>2</sup>
PPI	1.95	94.83	-4.02	0.854
PI	2.06	110.94	-171.39	0.797
PC	-15.29	337.18	-591.62	0.943
PD	-1.92	94.48	-3.18	0.854
PPD	-1.94	94.76	-3.8	0.854

PC/PI\* p=0.027

PC/PPI\* p= 0.016

Abreviaturas: PPI Sutura/pegamento izquierdo (ángulo a 45°); PI Sutura izquierdo (ángulo a 45°); PC Control; PD Sutura derecha (ángulo a 90°); PPD Sutura/pegamento derecho (ángulo a 90°)

Las muestras fueron fijadas mediante doble mordaza, de madera en la parte interna sujetando la muestra y metálicas en su parte externa sujetando las mordazas de madera. Se dejó una luz libre de 50 cm. Los resultados se recogieron gráficamente, mostrando el diagrama carga/elongación, necesario para el cálculo de las curvas de estrés/deformación.

El estrés de las muestras fue calculado teniendo en cuenta la sección o área transversal mínima.

#### *Criterios de selección*

Para la mejor homogenización de las muestras se establecieron criterios de selección. Estos criterios estadísticos pretenden establecer la probabilidad de que cada membrana ensayada pertenezca realmente a la zona a la que se asignó en la selección macroscópica inicial. Por ello:

Se excluyen aquellas muestras cuyo espesor mínimo fuera superior al valor medio más una desviación estándar o inferior al valor medio menos una desviación estándar de la serie correspondiente a esa muestra.

Se excluyen aquellas muestras cuya diferencia entre el valor del espesor medio de su serie y el valor de su espesor mínimo fuera superior al valor medio más una desviación estándar de esa diferencia en la serie correspondiente.

Aplicando estos criterios se seleccionaron 32 muestras un (53.33) % del total. Por series las muestras seleccionadas fueron las siguientes:

Serie PC, muestras nº 1,5,6,8,9,10 y 12

Serie PD, muestras nº 3,5,6,7,9, y 12

Serie PI, muestras nº 3,4,5,9,10 y 12

Serie PPD, muestras nº 2,3,4,6,9 y 12

Serie PPI, muestras nº 3,4,5,8,9,10 y 12

#### *Estudio Estadístico*

Se realizó la comparación de los valores medios a rotura en MPa entre las diversas series (PC,PD,PI, PPD,PPI) mediante análisis de varianza (ANOVA) y el test de comparaciones múltiples de Newman-Keuls. Se comprobó la hipótesis de normalidad de las distribuciones mediante el test de Shapiro-Wilk.

Igual comparación se realizó para una deformación del 15%

#### *Ajuste matemático de la relación estrés/deformación*

Se estudio para cada serie ensayada la relación estrés (MPa)/ deformación (tanto por uno) por el método de mínimos cuadrados. El mejor ajuste fue

para una parábola de tercer grado de la forma  $y = a_1x + a_2x^2 + a_3x^3$ , siendo  $y$  el estrés en MPa y  $x$  la deformación en tanto por uno. El valor de la constante  $a_0$  se hizo igual a cero ya que la ecuación por consideraciones biológicas debe pasar por el origen, a cero estrés, nula deformación.

Este mismo ajuste matemático se realizó tras aplicar los criterios de selección a las diversas series ensayadas.

#### *Modelo de regresión*

Se realizó mediante una regresión, la correlación de los valores del estrés (MPa) obtenidos de la serie de control (PC), variable independiente ( $x$ ) y los valores de las series suturadas (PD,PI) o suturadas y pegadas (PPD,PPI) como variables dependientes ( $y$ ) correspondientes en cada caso. El modelo matemático se ajustó a una recta. Se determinaron los coeficientes de correlación  $r$  en cada ajuste.

## **Resultados**

#### *Rotura*

Los resultados medios a rotura se expresan en MPa en la tabla 1. En la serie de control (PC) el valor medio fue de 10.40 MPa. Este valor expresa la tensión que se ejerce sobre la membrana pericárdica a tracción en el momento de la rotura. Los valores medios a rotura en las series suturadas y suturadas y pegadas presentaron un rango comprendido entre 6.83 MPa y 8.70 MPa. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los valores medios de la serie de control (PC), y los valores medios de las series PI (sutura a 45°) ( $p=0.027$ ) y PPI (sutura a 45° y pegada) ( $p=0.016$ ).

#### *Valores en MPa para una deformación del 15%.*

En la tabla 2 se expresan estos resultados. En la serie de control PC el valor medio fue de 3.15 MPa, con diferencias estadísticamente significativas, (entre  $p<0.001$ ) cuando se comparan con los valores medios alcanzados para la misma deformación (15%) en las otras series. Estos valores estuvieron comprendidos entre 0.92 MPa y 1.98 MPa.

#### *Ajuste matemático de la relación estrés/deformación*

Los coeficientes de las ecuaciones  $y = a_1x + a_2x^2 + a_3x^3$ , que relacionan el estrés y la deformación, tras el ajuste matemático correspondiente, para las distintas series con y sin selección, se mues-

tran en las tablas 3 y 4. En estas ecuaciones el estrés (y) se expresa en MPa, la deformación (x) en tanto por uno. El coeficiente de determinación  $R^2$  obtenido antes de aplicar los criterios de selección de muestras, referidos en el apartado de material y métodos, estuvo comprendido entre 0.797 y 0.943. Tras aplicar los criterios de selección dicho coeficiente,  $R^2$  estuvo entre 0.872 y 0.992). En la figura 2 se expresan gráficamente estas ecuaciones

tras aplicar los criterios de selección descritos.

#### Modelo de regresión

Los resultados de los coeficientes de la recta de regresión que relaciona la serie de control (PC) y las series suturadas (PD,PI) y las series suturadas y pegadas (PPD,PPI) se muestran en la tabla 5. El coeficiente de correlación r estuvo comprendido entre 0.996 y 1.000.

**Tabla 2.** Valores en MPa para una deformación del 15%

Series	Nº	MPa	Des.St.	I.c. 95%
PPI*	12	1.81	1.05	1.14, 2.47
PI*	12	1.98	0.93	1.38, 2.57
PC*	12	3.15	1.29	2.33, 3.97
PD*	12	1.55	1	0.91, 2.18
PPD*	12	0.92	0.53	0.59, 1.26

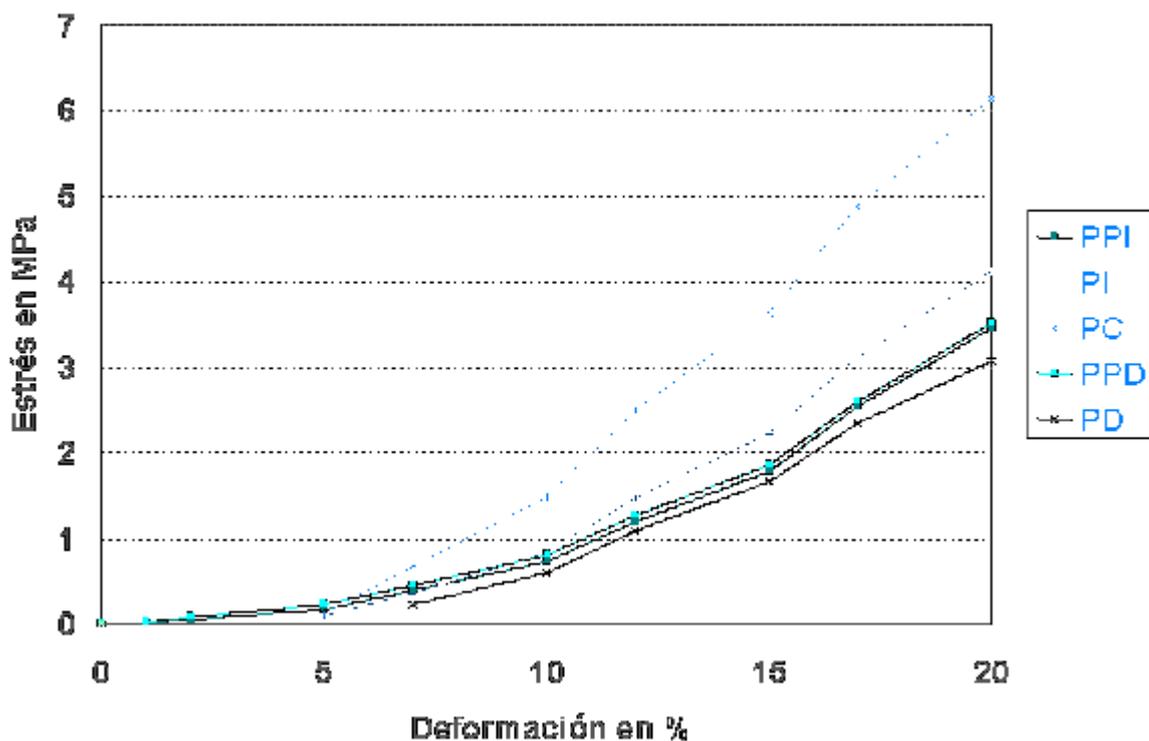
PC\*/PPI\* p= 0.013

PC\*/ PI\* p= 0.041

PC\*/ PD\* p= 0.002

PC\*/PPD\* p= 0.000

Abreviaturas: PPI Sutura/pegamento izquierdo (ángulo a 45°); PI Sutura izquierdo (ángulo a 45°); PC Control; PD Sutura derecha (ángulo a 90°); PPD Sutura/pegamento derecho (ángulo a 90°)



**Figura 2.** Curvas de estrés/deformación. Serie de control (PC); series suturadas (PD,PI) y series suturadas y pegadas (PPD,PPI). En abscisas deformación en %. En ordenadas estrés en MPa

### Discusión

Tras tres décadas de uso, las prótesis fabricadas con materiales biológicos no han conseguido una seguridad adecuada ni predecible en cada implante siendo su duración limitada (11,12). Se han descrito fracasos tempranos que ponen en duda su uso en determinados individuos, los más jóvenes, y en posiciones del corazón sometidas a flujos más turbulentos, como el paso por la válvula mitral (13,14). Sin embargo, su excelente comportamiento hemodinámico y que no es necesario una anticoagulación permanente en los pacientes portadores, hace de ellas una prótesis adecuada especialmente en pacientes de la llamada tercera edad (9,12,13).

Debido a la corta durabilidad de estas prótesis, es necesario mejorar los diseños para obtener bioprótesis capaces de un buen rendimiento mecánico y de una excelente durabilidad para ello es necesario una mejorar la selección de tejido biológico

empleado en la construcción de las tres valvas que componen la bioprótesis los (15,16). Otras alternativas consisten en utilizar nuevos biomateriales que tengan una resistencia mecánica mayor que los empleados actualmente (17), y finalmente, mejorar las interacciones que producen tensiones internas con otros biomateriales o con los órganos receptores (18,19).

Los hilos de sutura que dan forma a los velos valvulares de las bioprótesis construidas con pericardio de ternera o fijan los implantes vasculares, aunque tienen gran resistencia mecánica, presentan escasa elasticidad, creando tensiones internas que producen deformaciones diferentes en cada material- fijado (20). El tejido biológico, compuesto en su gran mayoría por colágeno, tiene que absorber dichas tensiones y termina finalmente fracasando en su cometido (21).

Mejorar el sistema de fijación utilizando un adhesivo biológico combinado con unas suturas tradi-

**Tabla 3.** Valores de los coeficientes de la curva de estrés/deformación, sin aplicar criterios de selección

Series	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	R <sup>2</sup>
PPI	1.95	94.83	-4.02	0.854
PI	2.06	110.94	-171.39	0.797
PC	-15.29	337.18	-591.62	0.943
PD	-1.92	94.48	-3.18	0.854
PPD	-1.94	94.76	-3.8	0.854

$$y = a_1x + a_2x^2 + a_3x^3$$

R<sup>2</sup> es el coeficiente de determinación

Abreviaturas: PPI Sutura/pegamento izquierdo (ángulo a 45°); PI Sutura izquierdo (ángulo a 45°); PC Control; PD Sutura derecha (ángulo a 90°); PPD Sutura/pegamento derecho (ángulo a 90°)

**Tabla 4.** Valores de los coeficientes de la curva estrés/deformación tras aplicar criterios de selección.

Series	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	R <sup>2</sup>
PPI	0.23	55.15	151.05	0.872
PI	-6.91	167.58	-149.7	0.886
PC	-13.13	338.91	-598.45	0.96
PD	-7.5	152.91	-192.94	0.882
PPD	1.55	48.47	157.91	0.887

$$y = a_1x + a_2x^2 + a_3x^3$$

R<sup>2</sup> es el coeficiente de Determinación

Abreviaturas: PPI Sutura/pegamento izquierdo (ángulo a 45°); PI Sutura izquierdo (ángulo a 45°); PC Control; PD Sutura derecha (ángulo a 90°); PPD Sutura/pegamento derecho (ángulo a 90°)

cionales es el objeto de este trabajo. Para ello hemos utilizado un adhesivo de fibrina autorizado para uso médico. Los adhesivos de fibrina tienen un escaso poder de adherencia y son reabsorbibles, por lo tanto no utilizables a medio plazo. No obstante, queríamos saber si eran capaces de mejorar el comportamiento mecánico de muestras de pericardio suturadas borde a borde, al evitar mediante el cierre de los ojales de sutura el desgarro producido por el hilo sobre el pericardio cuando este se somete al esfuerzo de tracción.

Los resultados del ensayo a tracción hasta rotura mostraron una resistencia en MPa similar en las

series suturadas ensayadas (tabla 1) entre 6.83 MPa y 8.70 MPa e inferior a los 10.40 MPa alcanzados en la serie de control, confirmando la pérdida de resistencia de las series suturadas (20). Esta pérdida de resistencia era independientemente de que estuvieran o no reforzadas con el adhesivo las muestras.

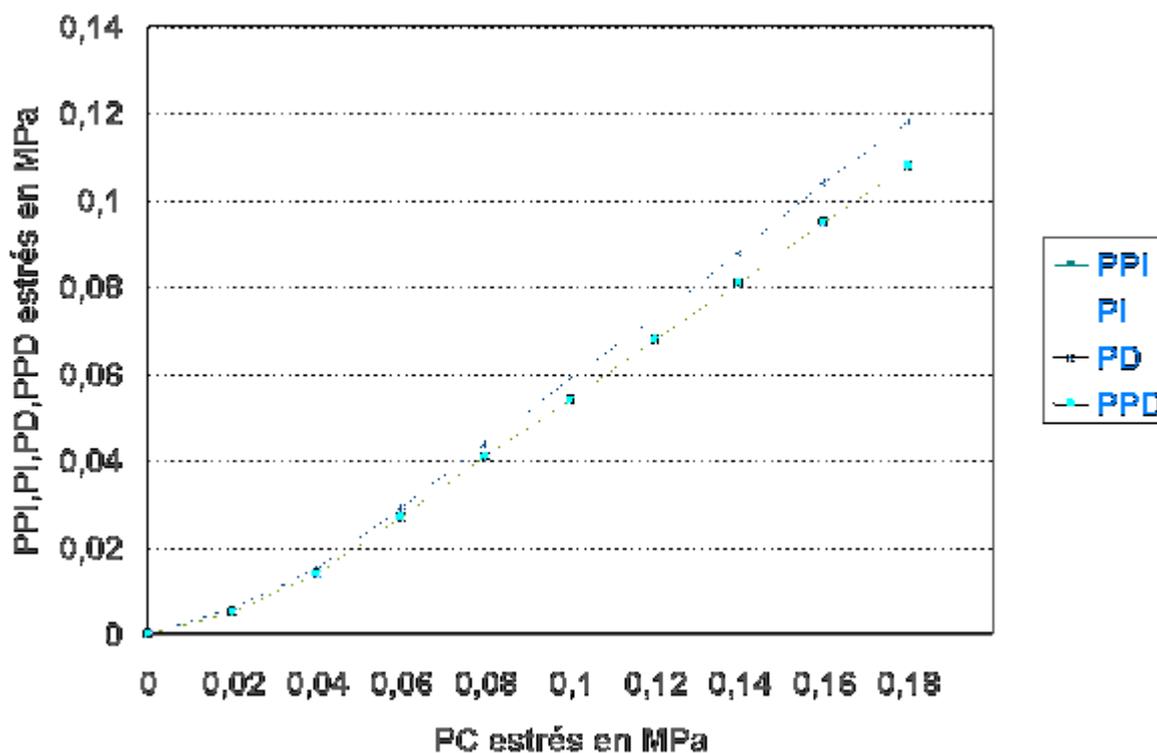
Cuando analizamos los resultados de las muestras tras una deformación del 15%, una elongación que no debería superarse en un velo valvular de una bioprótesis, la pérdida de resistencia fue clara. En la tabla 2 se exponen estos resultados. La tensión media o estrés para dicha deformación del 15%

**Tabla 5.** Coeficientes de las rectas de regresión PC variable independiente(x), PPI,PI,PD y PPD variables dependientes (y) respectivamente.

Series	$a_1$	$a_2$	r
PPI (y)	0.542	0.018	0.996
PI (y)	0.586	0.031	1
PD (y)	0.542	0.018	0.999
PPD (y)	0.542	0.018	0.999

r coeficiente de correlación

Abreviaturas: PPI Sutura/pegamento izquierdo (ángulo a 45°); PI Sutura izquierdo (ángulo a 45°); PC Control; PD Sutura derecha (ángulo a 90°); PPD Sutura/pegamento derecho (ángulo a 90°)



**Figura 3.** Recta de regresión. En abscisas estrés en MPa serie de control (PC). En ordenadas estrés en MPa de las series suturadas (PD,PI) y de las series suturadas y pegadas (PPD,PPI). Las rectas de regresión de las series PPI y PI coinciden y se superponen con la serie PPD por lo que en la figura sólo se observa una única recta.

fue en MPa para la serie de control (PC) de 3.15, mientras las otras series (PPD,PD,PI,P-PI) mostraron valores entre 0.92 MPa y 1.98 MPa con diferencias estadísticamente significativas, en la comparación de sus resultados medios ( $p < 0.05$ ). Tampoco en este caso encontramos, por los resultados, influencia por el uso del adhesivo.

Realizamos los ajustes matemáticos que permiten establecer las ecuaciones de tercer grado que relacionan el estrés y la deformación, antes de la rotura, de las diversas series, sin y tras aplicar los criterios de selección morfológicos expresados en el apartado de material y métodos. Los coeficientes de determinación  $R^2$  (tablas 3 y 4) mejoraron tras aplicar dichos criterios, (0.872 y 0.960).

Este tipo de selección morfológica mejora la macroscópica realizada tras la limpieza manual del tejido en el laboratorio, y por lo tanto homogeniza los resultados. La importancia de la homogenización de las muestras y por lo tanto de sus resultados es capital para predecir la durabilidad y seguridad de los biomateriales. Múltiples trabajos se han ocupado con máximo interés de mapear el tejido pericárdico y analizar la mejor selección de las muestras aunque los resultados no son concluyentes en la actualidad (15,16,22)

El análisis de la figura 2 muestra la pérdida de elasticidad de las series suturadas con respecto a la serie de control. No se puede afirmar que las series suturadas y pegadas (PPI y PPD) muestren un mejor comportamiento elástico aunque sí una mayor uniformidad. Esta uniformidad se vuelve a manifestar en la recta de regresión entre los valores del estrés de la serie de control (PC) y sus equivalentes de las otras series (PPD,PD,PI,PPI) (tabla 5 y figura 3).

Hemos analizado también el ángulo de la sutura con factor de predisposición a la cizalladura de las muestras (23). Con igual estrés la serie suturada a 90°(PD) permite una mayor deformación. El adhesivo anula esa diferencia, igualando la deformación para cada estrés en la series suturadas y pegadas (PPI,PPD) (figuras 2 y 3).

Como conclusión podemos afirmar la escasa aportación de un pegamento de fibrina en cuanto a la resistencia o la elasticidad de las muestras, aunque el hecho que mejorare la homogeneidad de los resultados debe ser tenido en cuenta. El uso de otro tipo de adhesivos como los cianoacrilatos con mayor resistencia a la rotura, no absorbibles e inalterables en el tiempo, si se comportan de una manera similar mejorando la uniformidad, debieran ser investigados, ya que pudieran ser elementos auxilia-

res con importancia en la fijación del pericardio (8,24). Por último, la sutura borde a borde del pericardio, independientemente de su dirección en relación con el eje de la carga, no debe ser usada por la pérdida de resistencia en la fabricación de bioprótesis cardiacas.

## Agradecimientos

Ayuda Ministerio de Ciencia y Tecnología MAT 2000/0292, FIS PI020279 y CAM 08.9/0003.1/2001.

## Bibliografía

1. **García Páez JM, Carrera A; Garcia Sestafe JV, Jorge Herrero E, Millan I, Navidad R, Cordon A, CastilloOlivares JL.** Resistance and elasticity of suture thread employed in cardiac bioprotheses. *Biomaterials* 1994; 15(12):981984.
2. **García Páez JM, Carrera A, Garcia Sestafe JV, Jorge E, Millan I, Candela I, and CastilloOlivares JL.** Is cutting stress responsible for the limited durability of heart valve bioprotheses? *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1990; 100:580586.
3. **García Páez JM, Carrera A, Jorge herrero E, Millan I, Navidad R, Candela I, Garcia Sestafe JV and CastilloOlivares JL.** Effect of suture on the durability of bovine pericardium used in cardiac bioprotheses *Biomaterials* 1994;5:172176.
4. **Edwards,T.J., Livesey,S.A., Simpson,I.A., Monro,J.L.,and Ross, J.K.** Biological valves beyond fifteen years: The Wessex ex-perience *Ann.Thorac.Surg.* 1995;-; 60-:S211215.
5. **Kent PD, Tazelaar HD, Edwards WD, and Orszulak TA.** Temporal changes in the surgical pathology of prosthetic aortic valves: A study of 157 cases spanning 26 years (19701995) *Cardiovasc. pathol.* 1998;7:923.
6. **Gonsálbez J.** Biomateriales en Cirugía. Materiales para sutura en Cirugía Cardiovascular, pp: 247258; Ed. Universidad de Oviedo, 1977.
7. **Bingley JA,Gardner MA, Stafford EG,Mau TK,Pohlner PG,Tan T,Tesar PJ,O'Brien MF.** Late complications of tissue glues in aortic surgery *Ann.Thorac surg.*2000; 69(6):17641768
8. **Greene D,Koch RJ,Goode RL.** Efficacy of octyl2cyanocrylate tissue glue in blepharoplastia: prospective controlled study of woundhealing characteris-tic *Arch Facial Plast Surg* 1999;1(4):292296
9. **Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA.** Medical Progress: Prosthetic Heart Valves *N. Engl. J.Med.* 1996; 335:407416.
10. **Hiester ED, Sacks MS.** Optimal bovine pericardial tissue selection sites I: Fiber architecture and tissue thickness measurements *J. Biomed. Mater Res.* 1998; 39:207214.

11. **Glower DD, White WD, Hatton AC, Smith LR, Young WG, Wolfe WG and Lowe JE.** Determinants of reoperation after 960 valve replacements with CarpentierEdwards prostheses J. Cardiovasc Surg. 1994; 107:381393.
12. **Tyers GFO, Jamieson WR, Munro IA, Germann E, Burr LH, Miyagishima RT and Ling L.** Reoperation in biological and mechanical valve populations:Fate of the reoperative patient Ann Thorac Surg.1995; 60:S464S469.
13. **Hariza F, Papouin G, BarrattBoyes B, Christie G, Whitlock R.**Tear in bioprosthetic heart valve leaflets without calcific degeneration J. Heart Valve. Dis 1996; 5:3539.
14. **Bernal, J.M., Rabasa, J.M.,Lopez R., Nistal, F., Muñiz, R. and Revuelta ,J.M.** Drability of the CarpentierEdwards porcine bioprosthesis:role of age and valve position Ann. Thorac. Surg.1995; 60:S264S269.
15. **Hiester ED, Sacks MS.** Optimal bovine pericardial tissue selection sites. II Cartographic analysis J. Biomed. Mater Res.1998; 39:215221.
16. **Braile DM, Soares MJ, Souza DR, Ramirez DA, Suzigan S, Godoy MF.**Mapping of bovine pericardium: Physical and histopathologic test J.Heart Valve Dis. 1998;7:202206.
17. **García Páez, J.M.,Jorge,E.,Carrera, A., Millan, I.Rocha,A. Calero, P., Cordon, A. Castillo Olivares, J.L.**Ostrich pericardium a new biomaterial for the construction of valve leaflets for cardiac bioprotheses: mechanical behaviour, selection and interaction with suture materials Biomaterials 2001; 22: 27312740
18. **Carrera A, Garcia Páez JM, Garcia Sestafe JV; Jorge Herrero E, Salvador J, Cordon A, CastilloOlivares JL.** Selection and interaction of biomaterials used in the construction of cardiac bioprotheses J. Biomed Mater Res. 1998;39:568574.
19. **Carrera ,A. García Páez,J.M., García Sestafe, J.V. Jorge, E. Navidad, R., Cordon, A., Castillo Olivares, J.L.** Analysis of shearing stress in the limited durability of bovine pericardium used as a biomaterial J. Mater.Sci.:Mater. Med.1998;9:7781
20. **García Páez JM, Carrera A, Garcia Sestafe JV, Jorge Herrero E, Navidad R, Cordon A and CastilloOlivares JL.** Elastic behaviour of sutured calf pericardium:influence of the suture threads Biomaterials 1996; 17: 16771683.
21. **Sacks M, Chuong Cj, More R.** Collagen fiber architecture of bovine pericardium ASAIO J.1994,40:M632M637.
22. **García Páez, J.M., Jorge, E., Carrera, A., Millan, I., Rocha, A., Cordon, A., Castillo Olivares, J.L.** A mnew method for selecting calf pericardium for use in cardiac bioprotheses on basis of morphological and mechanical criteria J. Mater. Sci.:Mater in Med.2001;12:17
23. **García Páez,J.M., Carrera, A.,García Sestafe,J.V.** Is cutting stress responsible for the limited durabilityof theheart valve bioprotheses? J. Thorac. Cardiovasc. Surg.1990;100:580586.
24. **Quintanar D, Villalobos R, Alvarez E, Cornejo JM.** In vitro evaluación of bioadhesive properties of hydrophobic polibasic gels containing N, Ndimethylaminoethyl metha-crylateco, ethyl methacrylate Biomaterials 2001;22:957961.