

Modelización, Diseño y Construcción de un Prototipo de Prótesis de Válvula Cardíaca.

Mario Roberto Rosenberger¹, Pablo Cesar Favilla¹, Miguel Ángel Alterach¹, Osvaldo Néstor Amerio² y Carlos Enrique Schvezov¹

(1) Fac. Ciencias Extas. Qcas. y Naturales, Universidad Nacional de Misiones. Azara 1552. (3300) Posadas. Misiones. Argentina. Te: +54 3752 422186. Fax: +54 3752 425414, schvezov@fceqyn.unam.edu.ar

(2) Sanatorio Integral IOT. Bolívar 2376. (3300) Posadas. Misiones. Argentina. Te: +54 3752 440540, amerioar@yahoo.com.ar

RESUMEN: En este trabajo se propone un diseño de una prótesis trivalva mediante modelización por computadora, realimentado por los resultados obtenidos de diseños previos. Se buscan las cualidades de durabilidad de las prótesis mecánicas, la performance hemodinámica de las bioprótesis. El diseño presentado involucra mejoras frente a modelos anteriores desarrollados y publicados por nuestro grupo. Los cambios más importantes involucran el diseño de las valvas cilíndricas y la ubicación de sus ejes de rotación. Se emplea el análisis por elementos finitos para realizar la simulación, la cual fue desarrollada y validada con un modelo bivalva estándar en trabajos anteriores. Un modelo tridimensional de la válvula se colocó en el centro de un tubo cilíndrico y recto. El fluido se asumió incompresible, newtoniano en flujo estacionario e isotérmico. Los resultados indican que el flujo de área central de la válvula encauza el 98% del flujo total, muy superior al 86% del diseño trivalva anterior, y más acorde al obtenido en una válvula nativa. El área de flujo efectiva es el 83,6% de la conducción, el 2,6% es la obstaculización creada por el asiento del eje y topes y el 13,8% restante se debe al área ocupada por las valvas. Resultando en un aumento frente al 67,4% de área efectiva frente al diseño trivalva anterior. La caída de presión por la válvula fue de 0,052 mmHg, menor que en el diseño bivalva. También se redujeron las áreas sensibles a altos esfuerzos de corte obtenidos en los diseños de comparación. Se concluye que las modificaciones en el diseño del nuevo modelo trivalva fueron beneficiosas, ya que muestra un mayor porcentaje de flujo central respecto a otras prótesis mecánicas, menor caída de presión y menores esfuerzos de corte. Se presentan además, los detalles constructivos de un prototipo en cuanto a técnicas y materiales a usar.

ABSTRACT: This work is about the design of a prosthetic heart valve by computer modeling using results of previous designs. The durability of the mechanical prosthesis and the haemodinamical performance of the bioprosthesis are searching. The new design presents improvements with respect to previous designs made by the present authors. The changes which are presented involve the new design of the leaflets which are now of cylindrical shape and the pivots. For the simulation the Finite Elements Methods was employed with tridimensional calculations of the fluid flow of through the valve located in the center of a cylinder. The fluid was assumed Newtonian and incompressible and the flow was in steady state. The results indicate that 98% of the flow is central, improving previous results of 86%, and closer to the flow in native valves. In the present design the effective surface area of the artery free for flow is of 83.6% which is also better than the 67.4% of the previous design. The pressure drop across the valve is 0.052 mmHg, which is a lower pressure than that given for the standard bi-leaflet valves. Moreover, the present design supports lower shear stress than previous designs. In addition, the process of selecting of materials and process for constructing the prototypes which include different aspects such as mechanical properties, fabrication processes and haemocompatibility resulted in the best possible option in Argentine of a body made of a titanium alloy covered with a film of titanium oxide deposited by a sol-gel technique.

Palabras Clave: Modelización, Dinámica de fluidos computacional, Prótesis de válvula cardíaca, Biomateriales.

Keywords: Modeling, Computational fluid dynamics, Prosthetic heart valve, Biomaterials.

INTRODUCCIÓN

El corazón humano está compuesto por dos pares de cámaras, conectadas entre si por válvulas unidireccionales que controlan el flujo de sangre. Las válvulas cardíacas tienen la función de permitir el paso de fluido en una sola dirección y, su cierre y apertura es accionado directamente por el flujo de sangre. Estas válvulas cardíacas pueden ser atingidas por diversas patologías que provocan estenosis y/o insuficiencia de las mismas, siendo, en muchos casos necesaria la sustitución por prótesis valvulares cardíacas. El reemplazo de válvulas cardíacas con prótesis artificiales se realiza desde 1952. Las prótesis de válvulas cardíacas más utilizadas son las denominadas prótesis mecánicas “bivalvas” las cuales tienen una alta durabilidad, aunque no tienen tan buena hemodinámica como las válvulas nativas y requieren el uso constante de anticoagulantes. En el diseño de una válvula cardíaca es necesario aprovechar el flujo de sangre lo mejor posible e introduciendo una mínima perturbación en el flujo de sangre y en el funcionamiento del corazón y zonas aledañas. Los métodos computacionales que resuelven las ecuaciones de Navier-Stokes, expresiones matemáticas que describen el flujo de fluidos, empleando técnicas de discretización y métodos numéricos para resolución de sistemas de ecuaciones pueden ser utilizadas para realizar el diseño de estas prótesis

MATERIALES Y MÉTODOS

Se construyó un modelo trivalva tridimensional, surgido del análisis de los resultados de la simulación de modelos desarrollados previamente. Se realizaron simplificaciones basados en análisis de simetría, confeccionando un modelo tomando 1/2 de la sección transversal cilíndrica, ver la Fig. 1.b. Esto permitió reducir el número de elementos y también el esfuerzo de cálculo.

Se utilizaron programas de simulación por Elementos Finitos para el cálculo y la visualización de los resultados. Se empleó un modelo matemático previamente validado para prótesis bivalvas¹ y empleado para la simulación de un diseño anterior de prótesis trivalva esférica.²

El fluido se discretizó con elementos tetraédricos isoparamétricos, de segundo orden. En la Fig. 1.a se muestra el modelo de la válvula trivalva, indicando los sentidos de circulación del flujo sanguíneo y en las Figuras 1.b y 1.c se muestran una vista superior y lateral de la misma.

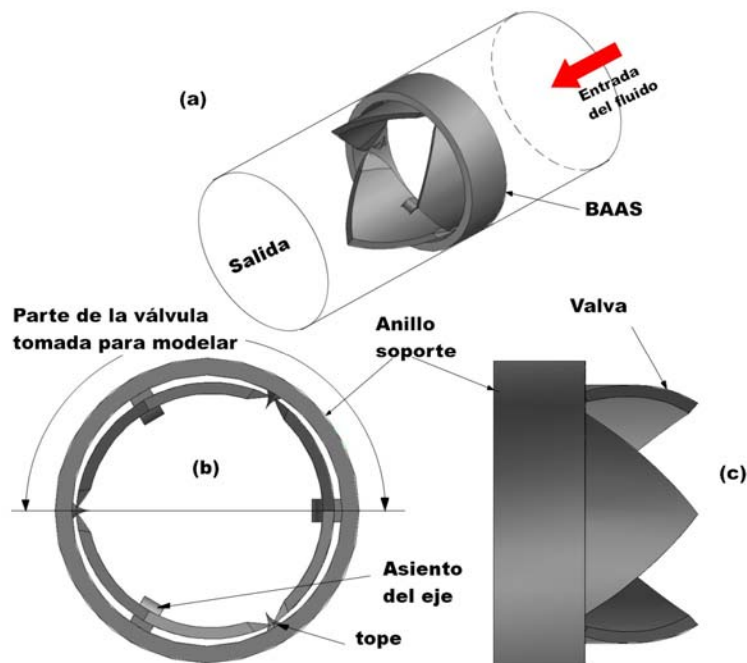


Fig. 1: Diseño trivalva cilíndrica. (a) Detalle de su ubicación respecto al flujo sanguíneo. (b) Vistas superior de válvula, señalando la porción empleada para modelización, y (c) vista lateral con las valvas en su máxima apertura.

Los modelos se estudiaron en condiciones de régimen estacionario, colocando a la válvula en el centro de una arteria cilíndrica recta de paredes rígidas, esto permite estudiar la interferencia de la válvula en el flujo de sangre, estudiando el perfil de velocidades en secciones transversales antes y después de la válvula, este tipo de simplificaciones ya fue utilizado por otros autores^{3,4} y en trabajos anteriores desarrollados por este grupo.^{1,2,5} Se realizaron simplificaciones respecto a las propiedades de la sangre, considerándola incompresible, Newtoniana y en flujo estacionario e isotérmico.

Las condiciones de velocidad del flujo de sangre se parametrizaron mediante el número de Reynolds (Re) en función del diámetro de la arteria.

Las propiedades de la sangre y valores característicos que se usaron fueron: viscosidad = 0,004 Pa.s (a 37 °C), densidad de la sangre = 1,050 g/cm³, caudal promedio = 5000 cm³/min, diámetro interno la arteria = 27 mm.^{6,7} Con estos valores se calcula un valor de $Re_D = 1031$. Por lo tanto, se analizó el desempeño de la válvula considerando valores de Reynolds en un rango desde 100 a 2000.

Los resultados obtenidos con el diseño trivalva cilíndrica se compararon con los resultados de la simulación del diseño bivalva,¹ y el diseño trivalva esférica² cuyas características están detalladas en la tabla 1.

RESULTADOS

Los resultados indican que el área central de la válvula encausa el 98% del flujo total a $Re = 1000$, ver la Fig. 2, esto representa una mejora frente al 85% del diseño trivalva anterior. El 2% restante fluye por el espacio dejado entre las valvas y el anillo de sujeción. Si se representa el módulo de las velocidades a la salida del modelo trivalva se observa una distribución de velocidades de forma circular centrado en la sección transversal de la arteria, ver la Fig. 3.c, donde las regiones rojas representan mayores velocidades en la dirección axial.

Diseño (valvas)	Diámetro externo [mm]	Diámetro interno [mm]	Ángulo de cierre	Ángulo de apertura máxima
Bivalva (plana)	27	24	25°	85°
Trivalva (esférica)	27	24	25°	90°
Trivalva (cilíndrica)	27	24	40°	90°

Tabla 1: Parámetros empleados en los diseños comparados.

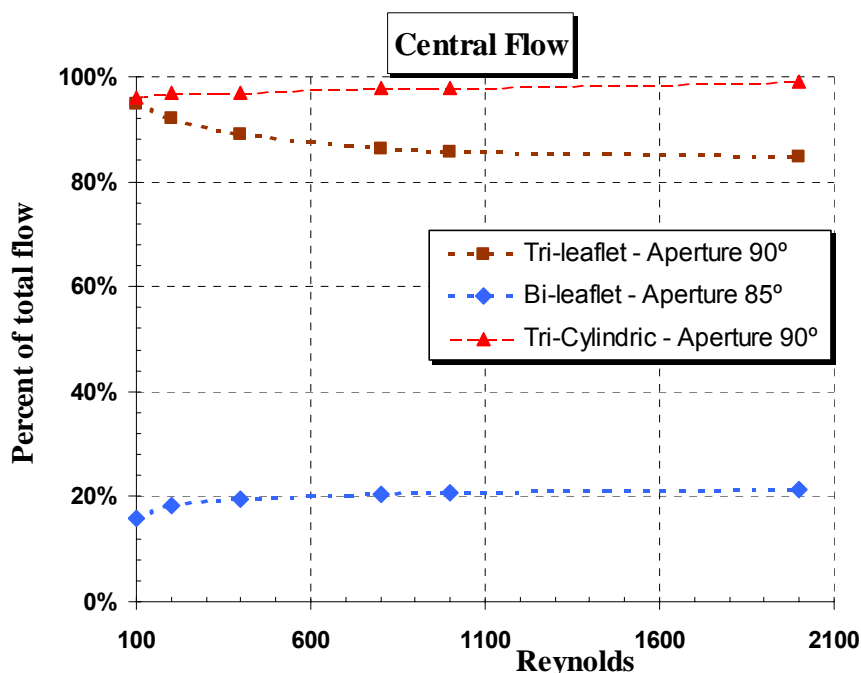


Fig. 2: Flujo total canalizado por las vías centrales en los diseños bivalva, trivalva esférica y cilíndrica, en función del número de Reynolds.

El área efectiva para el flujo es el 83,6% de la arteria, el 2,6% es la obstaculización creada por el asiento del eje y topes, el 13,8% restante se debe al área ocupada por las valvas, determinada a través del área transversal libre en la posición de apertura máxima, ver la Fig. 1.b.

Un perfil de presión en la línea central de la válvula, a un valor de $Re = 1000$, se muestra en la Fig. 4. En la misma figura se muestran los perfiles de presión obtenidos por modelización de los diseños bivalva plana y trivalva esférica. La válvula se encuentra ubicada entre las coordenadas 0,0 y 0,020 m, el primer valor corresponde al Borde de Ataque del Anillo Soporte (BAAS), el último valor puede variar según el diseño y el ángulo de apertura de las valvas, pero en ningún caso supera este valor. Las unidades de presión son relativas y la unidad en la escala usada representa 0,000157 mmHg.

En el diseño trivalva cilíndrica se calcularon los esfuerzos de corte sobre las superficies de las valvas y del anillo, los valores máximos, en forma adimensional, se muestran en la Tabla 2 para dos valores del número de Reynolds: 1000 y 2000. En la misma tabla se dan los valores de los esfuerzos de corte para los diseños bivalva y trivalva esférico.

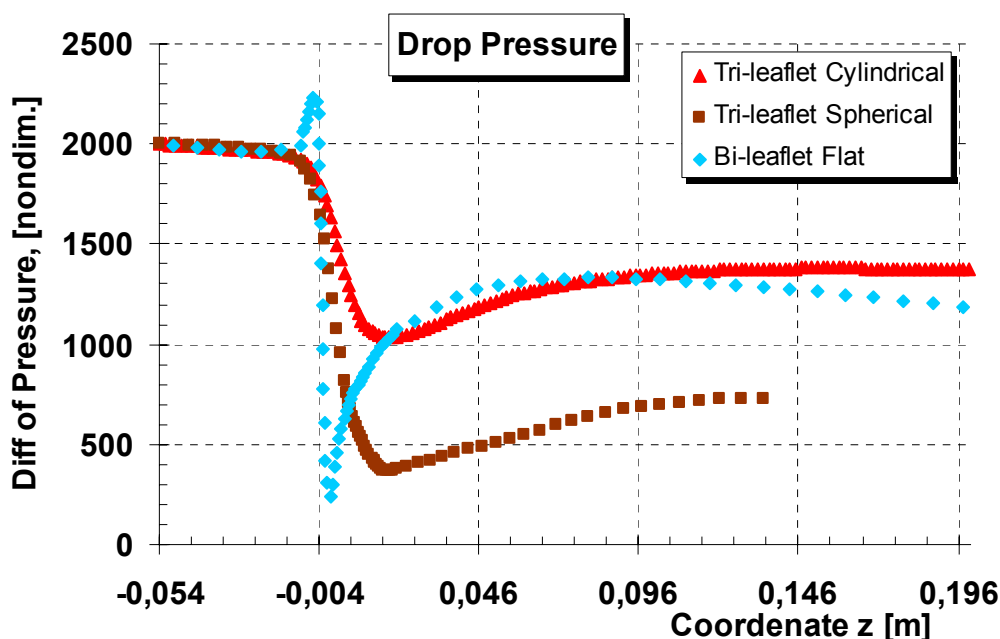


Fig. 4: Presión en el centro de cilindro para los tres diseños comparados. $Re_D = 1000$. Caída de presión: bivalva = 0,0647 mmHg; trivalva esférica = 0,157 mmHg; y trivalva cilíndrica = 0,052 mmHg. Escala de presiones: unidad = 0,000157 mmHg.

DISCUSIÓN

Simulación numérica

En la Fig. 1 se representa el modelo trivalva cilíndrica, de él se pueden destacar sus características geométricas: tres valvas cilíndricas, ejes de rotación colocados en una posición baja, centrada en la valva y cercana al anillo de sujeción lo que amplía el área de paso central alcanzando un valor del 74,1% del área total disponible. El área representada por los pasajes laterales suma un 9,5%, y esta ubicada entre las valvas y el anillo. En total suman un 83,6% de área libre para el flujo, ver la Fig. 3.c.

El pasaje central encausa el 98% del flujo de sangre, superior al 85,7% del modelo trivalva anterior, ambos en los mismos regímenes de $Re = 1000$, ver la Fig. 2. Estos resultados pueden compararse con los del diseño bivalva, donde el área libre disponible para el flujo es del 78,6%. En este último, los resultados de las

simulaciones se muestran que el flujo se divide en dos canales laterales y un pequeño canal central, ver la Fig. 3.a. El área disponible para el flujo en el diseño trivalva cilíndrica es notablemente superior que en la bivalva, a pesar de tener una valva más.

Re	Trivalva Cilíndrica		Trivalva Esférica		Bivalva	
	Valva	Anillo	Valva	Anillo	Valva	Anillo
1000	60000		100000		90000	
1000		24000		100000		50000
2000	170000		270000		180000	
2000		85000		270000		110000

Tabla 2: Límite superior del esfuerzo de corte en el 90% de superficies sólidas. Los esfuerzos de corte se adimensionalizaron según: $[\tau D^2 \rho / \mu^2]$. Donde: τ : esfuerzo de corte, D: diámetro, ρ : densidad y μ : viscosidad.

En el diseño trivalva esférica el área libre para el flujo es del 67,4% de la arteria, el 11% es ocupado por los asientos del eje y el 21,6% por la valva. De la comparación de los resultados entre el diseño trivalva esférica (diseño anterior) y el diseño trivalva cilíndrica se puede ver que se ha logrado reducir en la trivalva cilíndrica el área ocupada por las valvas, del 21,6% a un 13,8%, el cual es muy cercano al límite teórico del 12% obtenido al considerar tres valvas planas. Además, se redujo de 11% al 2,6% el área ocupada por los asientos de los ejes.

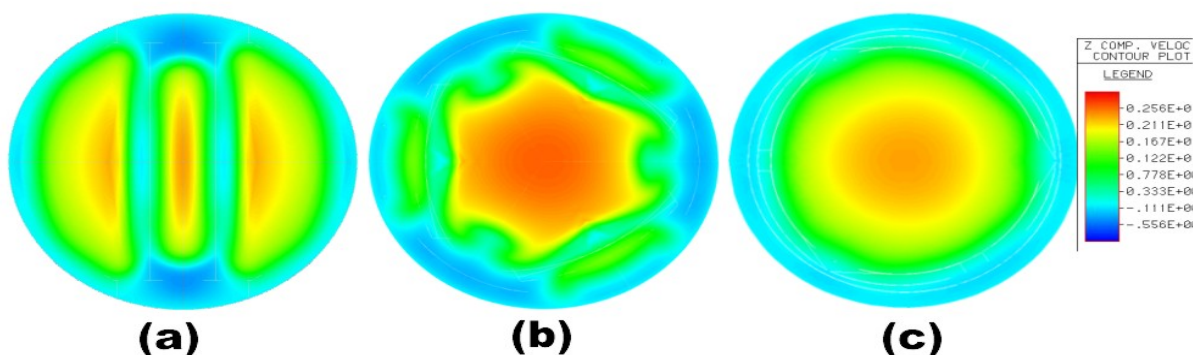


Fig. 3: Módulo la componente axial de la velocidad (perpendicular al dibujo), sobre un plano transversal ubicado, aguas abajo, a 3 mm del borde de salida de las valvas. Reynolds = 1000. (a) bivalva, velocidad máx. = 0,329 m/s; (b) trivalva esférica, velocidad máx. = 0,354 m/s; (c) trivalva cilíndrica, velocidad máx. = 0,329 m/s. (la unidad en la escala de colores = 0,141 m/s)

El porcentaje de flujo central en la trivalva cilíndrica es del 98% a Re = 1000, semejante al flujo de una válvula nativa donde todo el flujo es centralizado, ver la Fig. 3.c. Esto representa una ventaja frente a la bivalva, donde como se ve en la Fig. 3.a, se observan tres áreas de paso: dos laterales y una central.

Los perfiles de presión en la línea central de ambos diseños trivalva son cualitativamente semejantes, en cambio son diferentes al del diseño bivalva, particularmente en el intervalo de -0,010 m a 0,050 m en la dirección del eje de la arteria, cuando el punto 0,0 está ubicado en el BAAS, debido a las diferencia geométricas de los diseños. Los modelos trivalvas acusan una disminución suave en la presión de la línea central alcanzando un mínimo a aprox. 0,020 m del BAAS, a partir del cual la presión asciende paulatinamente hasta recuperar un valor máximo local a aprox. 0,140 m del BAAS, a partir del cual se considera que los efectos de la válvula disminuyen apreciablemente. El diseño bivalva presenta un cambio abrupto en la presión, primero aumentando sobre el valor en la arteria cilíndrica y luego cayendo repentinamente hasta un valor mínimo a los 0,005 m del BAAS, comenzando entonces un incremento gradual con mayor velocidad que los diseños

trivalvas, hasta alcanzar un valor máximo local a 0,09 m desde el BAAS, a partir del cual se considera que la válvula no influyen significativamente en el flujo.

Al comparar las caídas de presión en régimen estacionario y flujo laminar a $Re = 1000$ se obtiene una menor pérdida de energía con el diseño trivalva cilíndrica en comparación con los demás diseños considerados.

La caída de presión exclusivamente de la válvula, es decir, descontando la debida a la arteria, es de 0,052 mmHg en la trivalva cilíndrica, 0,0647 mmHg y 0,157 mmHg para la bivalva y trivalva esférica, respectivamente. Esto indica una reducción muy importante en el gasto energético respecto al diseño trivalva anterior alcanzando valores menores que el diseño bivalva.

Para hacer una estimación de los aportes en la caída de presión se pueden comparar los valores obtenidos con la caída de presión del anillo soporte solamente, el cual arroja un valor de 0,0142 mmHg, lo que representa un 27 % del valor de la caída de presión en la trivalva cilíndrica y un 22% para la bivalva. Entonces puede considerarse que una posible mejora en el anillo no aportaría tanto como una posible mejora en las valvas.

Sobre las superficies sólidas del diseño trivalva cilíndrico los esfuerzos de corte fueron menores que en los otros diseños, ver Tabla 2, de allí se puede elucidar que hay una menor posibilidad de que ocurran problemas de trombogénesis y hemólisis inducidas por altos valores de esfuerzos de corte sobre superficies sólidas⁸ respecto a los diseños bivalva y trivalva esférica.

Si bien, las simplificaciones realizadas en los modelos no representan el fenómeno real de una válvula cardiaca en posición aórtica o mitral, conforman una primera etapa en el proceso de diseño de la válvula en la que es posible hacer comparaciones preliminares entre diferentes diseños y realizar una primera selección para después considerar un flujo pulsante, acorde al caso real y considerar la interacción entre la válvula y el fluido entre los mejores diseños. Esta metodología de trabajo surge de optimizar los recursos disponibles ya que un modelo más completo complejo requiere equipos de cálculo muy poderoso y tiempos de cálculo muy largos.

Selección de materiales

Actualmente, el material más utilizado para la confección de prótesis mecánicas de válvulas cardiacas es el carbón pirolítico,⁹⁻¹⁶ aunque existen nuevos materiales que poseen mejores características de hemocompatibilidad tales como el Diamond-Like Carbon (DLC) y el óxido de titanio nanocristalino. A raíz del elevado costo del Carbón pirolítico¹⁷⁻¹⁸ y escaso, sino nula, manufactura del mismo en la Argentina, se buscó construir el prototipo empleando otros materiales hemocompatibles. Para la selección de los materiales se tienen en cuenta tres factores: resistencia mecánica, hemocompatibilidad y disponibilidad.

Como primera opción, se intentó con recubrimientos de DLC. Esta técnica consiste en depositar átomos de carbono, sobre el sustrato que se desea cubrir y en las condiciones adecuadas para que se formen enlaces químicos del tipo del diamante (sp^3) entre los átomos de carbono, este material tiene mejor hemocompatibilidad que el carbón pirolítico y una mayor resistencia al desgaste.¹⁹⁻²⁵ Si bien ésta tecnología está disponible en la Argentina a nivel de laboratorio, los experimentos preliminares realizados no fueron satisfactorios ya que se no se obtuvieron sustratos con la relación peso/resistencia adecuado y que tuviera una buena adherencia del recubrimiento de DLC.

En segundo lugar se consideró al titanio. Este material presenta una capa pasiva de óxido de titanio de excelente hemocompatibilidad.²⁶⁻³² La capa de óxido crece naturalmente sobre el metal cuando se expone al aire, pero su espesor es insuficiente (10 nanómetros [nm]) y presenta fisuras que degradan sus propiedades de hemocompatibilidad. Por lo tanto se emplean diferentes técnicas para aumentar el espesor de esta capa de óxido. Algunas de ellas sofisticadas y muy costosas, tales como: deposición desde fases fluidas en estado de plasma, implantación iónica o asistida por láser, y otras más simples, tales como corrosión térmica o anódica³³⁻³⁵ y deposición por sol-gel.³⁶⁻⁴¹ Con esta última técnica se ha reportado la deposición de capas de óxido típicas de 200 nm con buena hemocompatibilidad y adherencia. Debido a ello se ha seleccionado esta técnica para la deposición de películas hemocompatibles, resistentes al desgaste y buenas propiedades a la corrosión en medios no biológicos.

En función de estas razones se ha elegido una aleación de Ti 6% Al 4% V, de excelente mecanizabilidad y fluencia para el moldeo por solidificación sobre la que se depositará una capa de "anatasa" (una de las variedades cristalina del Ti_2O), mediante técnicas sol-gel.

Proceso de recubrimiento de óxido de titanio

El proceso de recubrimiento por la técnica de sol-gel requiere, en primer lugar formar una dispersión coloidal (sol) de partículas de tamaño nanométrico de óxido de titanio, TiO_2 , el cual será depositado sobre un sustrato mediante la inmersión del mismo en el sol y retirado a una velocidad muy lenta y controlada, a continuación se deja secar en aire hasta lograr que la película de TiO_2 depositada se transforme en un gel. Finalmente se somete la pieza a un tratamiento térmico para realizar una transformación del material de la película de óxido hasta alcanzar una estructura de anatasa, que es la estructura buscada.

Si bien las influencia de las variables del proceso sol-gel son conocidas,^{36, 41} el intervalo de valores óptimo depende en gran medida de los reactivos empleados. En este trabajo se ha seleccionado el n-butóxido de titanio como precursor del TiO₂, alcohol isopropílico como solvente, acetoacetato de etilo y ácido clorhídrico como moderador y catalizador de las reacciones, respectivamente.

Al momento, se han realizado los ajustes en las técnicas de formación del sol, tendientes a controlar el proceso de formación y en especial ajustar el tiempo de gelificación, lo que permitirá seleccionar y controlar la cinética de deposición ajustando el tipo de medio, temperatura y el pH que produzca la película óptima de anatasa. Como resultado de estas pruebas, estudiando la influencia de las variables del proceso en el tiempo de gelificación, se ha determinado que las mejores condiciones para obtener un sol se encuentran en el rango de pH entre 2 y 4, y relaciones entre agua/precursor y moderador/precursor igual a 1 en ambos casos.

CONCLUSIONES

De comparación de los resultados de la modelización de un nuevo diseño de válvula trivalva de valvas cilíndricas con un diseño bivalva estándar y un diseño trivalva anterior se destaca que el nuevo diseño:

- Presenta un alto porcentaje de flujo central, 98% del total.
- Se obtiene un 83,6% de área disponible para el flujo, superior a los demás diseños.
- Se obtuvieron la forma y disposición de las valvas que perturban en menor grado el flujo de fluido.
- La caída de presión es menor que en el diseño bivalva.
- La disposición del eje de rotación de las valvas perturba muy poco el flujo de fluido.
- El 90% del área de las superficies sólidas sufren menores valores de esfuerzo de corte que los otros diseños.

Se concluye que los cambios incorporados en el nuevo diseño permiten alcanzar un flujo netamente central, menor caída de presión y menores esfuerzos de corte. Esto indica que las modificaciones realizadas sobre la base de resultados obtenidos de la simulación del diseño trivalva anterior fueron beneficiosas.

En cuanto a la selección de materiales en función de sus propiedades mecánicas y de hemocompatibilidad, su disponibilidad y la oferta tecnológica existente en la Argentina, se ha optado por una prótesis de aleación de titanio recubierta por capas de óxido de titanio depositado mediante la técnica de sol-gel por inmersión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esquivel C., Rosenberger M., Gueijman S., Schvezov C., Amerio O. Design of a fourth generation prosthetic heart valve: tri-leaflet valve. Third Congress of Cardiology on the Internet, CITEFAC – Bioingeniería UNER. www.fac.org.ar/tcvc. Sep 01-Nov 30. 2003.
2. Rosenberger M., Esquivel C., Gueijman S., Amerio O., Schvezov C. Modelización del flujo de sangre a través de una prótesis valvular cardíaca I: Modelo matemático. **Rev. Cienc. Tecnol. FCEQyN**, **6**, 16, 2004.
3. Dubini G., Pietrabissa R., Fumero R. Computational fluid dynamics of artificial heart valves. **Int. Jou. Artif. Org.**, **14**, 338. 1991.
4. Kelly S.G.D., Verdonck P.R., Vierendeels J.A.M., Rienslagh K., Dick E., Van Nooten G.G. A tridimensional analysis of flow in the pivot regions of an ATS bileaflet valve. **Int. Jou. Artif. Org.**, **22**, 754, 1999.
5. Rosenberger M., Esquivel C., Amerio O., Schvezov C. Modelización del flujo de sangre a través de una prótesis valvular cardíaca II: Resultados en un modelo tri-valva. **Rev. Cienc. Tecnol. FCEQyN**, **6**, 23, 2004.
6. Selkurt E. Fisiología, Editorial El Ateneo. Buenos Aires. 1975.
7. King M.J., David T., Fisher J. An initial parametric study on fluid flow through bileaflet mechanical heart valves using computational fluid dynamics. **J. Engineering in Medicine**, **208 H**, 63, 1994.
8. Brown C.H. 3d., Leverett L.B., Lewis C.W., Alfrey C.P. Jr., Hellums J.D. Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear stress. **J. Lab. Clin. Med.**, **86**, 462. 1975.
9. Butany J., Ahluwalia M.S., Munroe C., Fayet C., Ahn C., Blit P., Kepron C., Cusimano R.J., Leask R.L. Mechanical heart valve prostheses Identification and evaluation. **Cardiovascular Pathology**, **12**, 1, 2003.
10. Gregoric I., Conger J.L., Reul H., Tamez D., Clubb F.J., Stainback R.F., Hernandez A., Cervera R., Eya K., Byler D., Bruno N.K., Kadipasaoglu K.A., Frazier O.H. Preclinical assessment of a trileaflet mechanical valve in the mitral position in a calf model. **Ann. Thorac. Surg.**, **77**, 196, 2004.

11. Abraham G.A., Cuadrado T.R. Biomateriales y dispositivos cardiovasculares. **Rev. Federacion Argentina de Cardiología**, **26**, 491, 1997.
12. Bokros J.C. Carbon in medical devices. **Ceramics Int.**, **9**, 3, 1983.
13. Thamaraiselvi T.V., Rajeswari S. Biological evaluation of bioceramic materials – A review. **Trends. Biomater. Artif. Organs**, **18**, 9, 2004.
14. Lankford J. Assuring heart valve reliability. **Technology Today**, Summer 1999. <http://www.swri.org/3pubs/ttoday/summer99/valve.htm>
15. On-X Carbon in Heart Valves. http://www.mcritx.com/carbon_valves.htm
16. St Jude Medical Mechanical Heart valves. <http://www.sjm.com/devices/deviceindex.aspx>
17. Goodfellow, Suppliers of materials. <http://www.goodfellow.com/csp/active/gfHome.csp>
18. Stupka J. MCRI Comunicación personal, febrero 2004.
19. Gutensohn K., Beythien C., Bau J., Fenner T., Grewe P., Koester R., Padmanaban K., Kuehnl P. In Vitro Analyses of Diamond-like Carbon Coated Stents: Reduction of Metal Ion Release, Platelet Activation, and Thrombogenicity. **Thrombosis Research**, **99**, 577, 2000.
20. Cui F.Z., Lia D.J. A review of investigations on biocompatibility of diamond-like carbon and carbon nitride films. **Surface and Coatings Technology**, **131**, 481, 2000.
21. Grill A., Diamond-like carbon coatings as biocompatible materials- overview. **Diam. Rel. Mat.**, **12**, 166, 2003.
22. Hauert R. A review of modified DLC coatings for biological applications. **Diam. Rel. Mat.**, **12**, 583, 2003.
23. Yu L.J., Wang X., Wang X.H., Liu X.H. Haemocompatibility of tetrahedral amorphous carbon films. **Surface and Coatings Technology**, **128-129**, 484, 2000.
24. Leng Y.X., Chen J.Y., Yang P., Sun H., Wan G.J., Huang N. Mechanical properties and platelet adhesion behavior of diamond-like carbon films synthesized by pulsed vacuum arc plasma deposition, **Surface Science**, **531**, 177, 2003.
25. Tiainen V.-M. Studies on deposition, properties and applications of tetrahedral amorphous carbon films, Academic Dissertation: Report Series in Physics. Univ. of Helsinki. 2004.
26. Huang N., Yang P., Leng Y.X., Chen J.Y., Sun H., Wang J., Wang G.J., Ding P.D., Xi T.F., Leng Y. Hemocompatibility of titanium oxide films. **Biomaterials**, **24**, 2177, 2003.
27. Wang X., Zhang F., Li C., Zheng Z., Wang X., Liu X., Chen A., Jiang Z. Improvement of blood compatibility of artificial heart valves via titanium oxide film coated on low temperature isotropic carbon. **Surface and Coatings Technology**, **128-129**, 36, 2000.
28. Eisenbarth E., Velten D., Schenk-Meuser K., Linez P., Biehl V., Duschner H., Breme J., Hildebrand H., Interactions between cells and titanium surfaces. **Biomolecular Engineering**, **19**, 243, 2002.
29. Takemoto S., Yamamoto T., Tsuru K., Hayakawa S., Osaka A., Takashima S. Platelet adhesion on titanium oxide gels: effect of surface oxidation. **Biomaterials**, **25**, 3485, 2004.
30. Kousar Y., Ali N., Neto V.F., Mei S., Gracio J. Deposition of nanocrystalline diamond and titanium oxide coatings onto pyrolytic carbon using CVD and sol-gel techniques. **Diam. Related Materials**, **13**, 638, 2004.
31. Zhang F., Liu X., Mao Y., Huang N., Chen Y., Zheng Z., Zhou Z., Chen A., Jiang Z. Artificial heart valves: improved hemocompatibility by titanium oxide coatings prepared by ion beam assisted deposition. **Surface and Coatings Technology**, **103-104**, 146, 1998.
32. Yang P., Huang N., Leng Y.X., Chen J.Y., Sun H., Wang J., Wan G.J. Inhibition of adherent platelet activation produced by Ti-O thin film fabricated by PIII. **Surf. and Coatings Technology**, **186**, 265, 2004.
33. Kamada K., Mukai M., Matsumoto Y. Electrodeposition of titanium(IV) oxide film from sacrificial titanium anode in I2-added acetone bath. **Electrochimica Acta**, **47**, 3309, 2002.
34. Zwilling V., Aucouturier M., Darque-Ceretti E. Anodic oxidation of titanium and TA6V alloy in chromic media. An electrochemical approach. **Electrochimica Acta**, **45**, 921, 1999.
35. Yang B., Uchida M., Kim H.-M., Zhang X., Kokubo T. Preparation of bioactive titanium metal via anodic oxidation treatment. **Biomaterials**, **25**, 1003, 2004.
36. Liu J.-X., Yang D.-Z., Shi F., Cai Y.-J. Sol-gel deposited TiO film on NiTi surgical alloy for biocompatibility improvement. **Thin Solid Films**, **429**, 225, 2003.
37. Su C., Hong B.-Y., Tseng C.-M. Sol-gel preparation and photocatalysis of titanium dioxide. **Catalysis Today**, **96**, 119, 2004.
38. Stathatos E., Lianos P., Tsakiroglou C. Highly efficient nanocrystalline titania films made from organic/inorganic nanocomposite gels. **Microporous and Mesoporous Materials**, **75**, 255, 2004.
39. Schmidt, H.; Menning, M. Wet coating technologies for glass. Sol-Gel Gateway, www.solgel.com/articles/nov00/menning.htm
40. Phalippou, J. Sol-gel: A low temperature process for the materials of the new millennium. Sol-Gel Gateway, www.solgel.com/articles/june00/phalip/introsolgel.htm
41. Brinker C.J., Hurd A.J. Fundamentals of sol-gel dip-coating. **J. Phys. III France**, **4**, 1231, 1994.