

Sergio Rodríguez Zapater

Stents biodegradables en
vía aérea. Estudio de la
respuesta traqueal en
modo animal.

Director/es

de Gregorio Ariza, Miguel Ángel
Serrano Casorrán, Carolina

ISSN 2254-7606



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza

<http://zaguán.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

STENTS BIODEGRADABLES EN VÍA AÉREA. ESTUDIO DE LA RESPUESTA TRAQUEAL EN MODO ANIMAL.

Autor

Sergio Rodríguez Zapater

Director/es

de Gregorio Ariza, Miguel Ángel
Serrano Casorrán, Carolina

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021

Tesis doctoral

**Stents biodegradables en vía aérea. Estudio de
la respuesta traqueal en modelo animal**

Sergio Rodríguez Zapater

Departamento de Patología Animal



**Universidad
Zaragoza**

Directores de Tesis:

Prof. Miguel Ángel de Gregorio Ariza

Profa. Carolina Serrano Casorrán

«¿Por qué no se ha de explorarlo todo, y no se ha de estudiar? ¿Por qué se ha de detener uno en el camino? El detenerse corresponde a la sonda, no al que sondea.»

Victor Hugo, Los miserables

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la participación de muchas personas que me han ayudado y apoyado todos estos años. Ha habido contribuciones muy grandes y otras más pequeñas, pero todas han sido igual de importantes. Como no es posible incluirlos a todos aquí, no voy a incluir nombres, de modo que todo aquel que sienta que debe estar aquí, lo esté.

Quiero agradecer a mis directores de tesis, tutor y al resto de miembros del grupo GITMI por orientarme y ayudarme durante el desarrollo de esta tesis; al personal del SEA por el apoyo durante el estudio; a todas las personas a las que en un momento dado he acudido con dudas o problemas de diversa índole; al personal de ELLA-CS que me acogió durante mi estancia en Chequia, *děkuji*; y a mi familia y amigos por apoyarme. Gracias a todos.

Resumen

El uso de *stents* en las obstrucciones benignas de la vía aérea es controvertido. Los *stents* metálicos, pese a sus ventajas a corto plazo, no están recomendados debido a las complicaciones a largo plazo que ocasionan y a la dificultad de su retirada. Los *stents* de silicona e híbridos pueden retirarse con facilidad, sin embargo, tampoco están exentos de problemas.

En los últimos años han aparecido distintos tipos de *stents* biodegradables para su uso en todos los territorios anatómicos, incluidas las vías aéreas. Estos dispositivos pretenden desaparecer después de que se haya producido la remodelación de la lesión, eliminando las complicaciones a largo plazo. El material biodegradable más empleado en los territorios no vasculares es la polidioxanona.

Se realizó un estudio en un modelo animal sano con el fin de evaluar la respuesta traqueal a la implantación de un *stent* biodegradable de polidioxanona, así como su degradación. 19 conejos de raza neozelandesa fueron implantados con un *stent* biodegradable y divididos en tres grupos con diferentes tiempos de supervivencia: 30 días ($n = 6$), 60 días ($n = 6$) y 90 días ($n = 7$), además a cada grupo se añadió un animal control. Durante el tiempo de supervivencia se realizó un seguimiento clínico y al finalizar este se evaluó el estado de degradación del *stent* y la respuesta traqueal mediante tomografía computarizada, traqueoscopia y estudio macroscópico y microscópico de la pieza anatómica.

Todos los animales sobrevivieron sin síntomas de gravedad a la duración del experimento. La degradación completa de las prótesis se produjo entre los 30 y 90 días posimplantación. En general, inicialmente se produjo una respuesta traqueal después de la implantación, la cual mejoró con el tiempo transcurrido tras la implantación, aunque las diferencias fueron más manifiestas al comparar los animales con *stent* presente con aquellos en los que este ya se había degradado.

Como conclusión los *stents* biodegradables han demostrado ser seguros en este modelo animal, ocasionando una respuesta traqueal que tiende a revertir a la normalidad después de la degradación del dispositivo.

Abstract

The use of stents in benign airway obstructions is controversial. Although the early advantages of metallic stents, their use is not recommended due to their long-term complications and their difficulty in removal. Silicon and hybrid stents can be easily removed; however, they are not free of problems.

In the last few years, different kinds of biodegradable stents have been come out for their use in all anatomical territories, including the airway. These devices intend to disappear after it has been performed the remodeling of the lesion, avoiding long-term complications. Polydioxanone is the most used biodegradable material in non-vascular territories.

It was performed a study in a healthy animal model to assess the tracheal response to the implantation of a biodegradable polydioxanone stent, as well as their degradation. 19 New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) were implanted with a biodegradable stent and divided into three groups with different survival time: 30 days (n = 6), 60 days (n = 6), and 90 days (n = 7), furthermore a control animal was added in each group. A clinical follow-up was performed during the survival time. At the end, it was evaluated the stent degradation and the tracheal response by computerized tomography, tracheoscopy and the microscopical and macroscopical study of the samples.

All animals survived without significant symptoms till the end of the experiment. The prostheses were completely degraded between 30 and 90 post-implantation days. In general, initially, it was produced moderate tracheal response after the stent implantation. The response improves with the elapsed time after the implantation; however, the differences were clearer when the comparison was performed between animals with non-degraded stents and in which the stent was degraded.

In conclusion, biodegradables stents had demonstrated being safe in this animal model, causing a tracheal response that tends to revert to the normality after de device degradation.

Índice

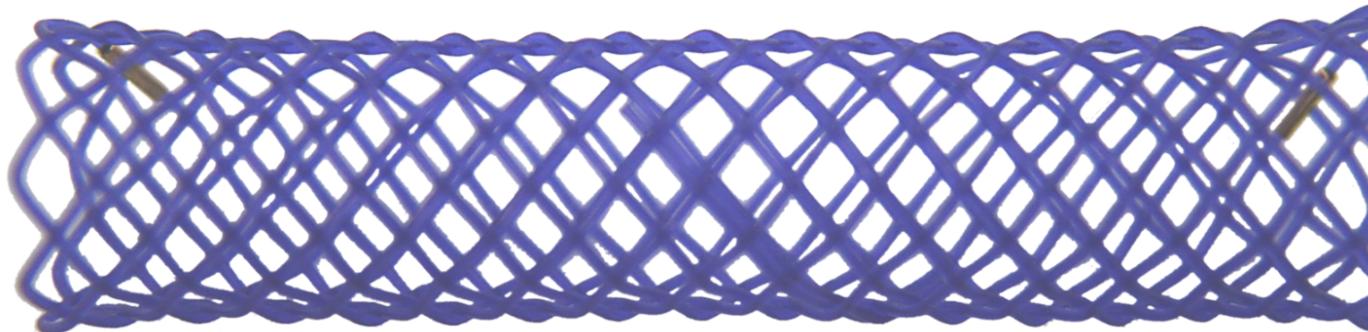
1. Introducción.....	1
2. Justificación.....	7
3. Revisión bibliográfica	11
3.1. La vía aérea central humana	13
3.1.1. Anatomía de las vías aéreas.....	13
3.1.2. Histología de las vías aéreas	14
3.1.3. Fisiología de las vías aéreas.....	14
3.2. Obstrucción benigna de la vía aérea central	15
3.2.1. Diagnóstico de la obstrucción de la vía aérea	16
3.2.2. Estenosis benignas	17
3.2.2.1. Estenosis traumáticas e iatrogénicas	19
3.2.2.2. Estenosis congénitas.....	23
3.2.2.3. Estenosis infecciosas	24
3.2.2.4. Estenosis en amiloidosis	24
3.2.2.5. Estenosis en policondritis recidivante.....	25
3.2.2.6. Estenosis granulomatosas	25
3.2.2.7. Estenosis idiopáticas	26
3.2.3. Colapso espiratorio central	27
3.2.3.1. Traqueobroncomalacia en adultos	28
3.2.3.2. Traqueobroncomalacia en niños	30
3.3. Stents en las vías aéreas	32
3.3.1. Stents de silicona	34
3.3.2. Stents metálicos	35
3.3.3. Stents metálicos cubiertos	37
3.4. Stents biodegradables	39
3.4.1. Materiales.....	40

3.4.1.1. Polímeros biodegradables	40
3.4.1.2. Metales corrosibles	45
3.4.2. <i>Stents</i> biodegradables en otros territorios	46
3.4.3. <i>Stents</i> biodegradables en la vía aérea	48
4. Hipótesis	57
5. Objetivos	59
6. Material y métodos.....	65
6.1. Elección animal de experimentación.....	65
6.2. Elección <i>stent</i> estudiado	66
6.3. Adaptación de la técnica de liberación del <i>stent</i>	68
6.4. Estudio <i>in vivo</i>	72
6.4.1. Grupos de estudio	72
6.4.2. Cronograma.....	74
6.4.3. Implantación del <i>stent</i>	76
6.4.3.1. Ayuno	76
6.4.3.2. Valoración preanestésica.....	76
6.4.3.3. Protocolo anestésico.....	76
6.4.3.4. Preparación del animal	78
6.4.3.5. Procedimiento quirúrgico	80
6.4.3.6. Recuperación.....	82
6.4.3.7. Clasificación de las complicaciones.....	82
6.4.4. Seguimiento clínico	82
6.4.5. Estudio de tomografía computarizada (TC).....	83
6.4.5.1. Adquisición de imágenes	83
6.4.5.2. División de la tráquea para su estudio	85
6.4.5.3. Degradación del <i>stent</i>	88
6.4.5.4. Mediciones traqueales	89
6.4.5.5. Presencia de granuloma	91
6.4.6. Sacrificio	91

6.4.7. Traqueoscopia	91
6.4.7.1. Evaluación de las traqueoscopias	93
6.4.8. Estudio macroscópico de la tráquea	98
6.4.9. Estudio microscópico de la tráquea	101
6.4.9.1. Procesado de las muestras	101
6.4.9.2. Evaluación histológica	102
6.4.10. Análisis estadístico.....	109
7. Resultados	113
7.1. Descripción de los grupos experimentales	113
7.2. Resultados de las implantaciones de los <i>stents</i>	113
7.3. Resultados del seguimiento clínico	114
7.3.1. Mortalidad durante el seguimiento clínico.....	114
7.3.2. Evolución de los síntomas respiratorios.....	115
7.3.3. Pérdida de peso	116
7.4. Resultados del estudio de TC.....	117
7.4.1. División de la tráquea.....	117
7.4.2. Degradación del <i>stent</i>	118
7.4.2.1. Presencia de marcas radiopacas	118
7.4.2.2. Invaginación de la membrana traqueal	119
7.4.3. Mediciones traqueales	120
7.4.3.1. Diámetro latero-lateral	120
7.4.3.2. Área	126
7.4.3.3. Pared traqueal	131
7.4.4. Presencia de granulomas	136
7.5. Resultados de la traqueoscopia	138
7.5.1. Presencia del <i>stent</i>	138
7.5.2. Congestión de la mucosa.....	139
7.5.3. Inflamación de la mucosa	139
7.5.4. Acúmulo de secreciones	140

7.5.5. Presencia de granulomas	141
7.5.6. Presencia de estenosis	142
7.6. Resultados del estudio macroscópico.....	143
7.6.1. Integridad del <i>stent</i>	143
7.6.2. Grado de neovascularización	144
7.6.3. Inflamación de la pared traqueal	145
7.7. Resultados del estudio microscópico.....	146
7.7.1. Incidencias en el procesado	146
7.7.2. Resultados de la evaluación histológica.....	146
7.7.2.1. Engrosamiento epitelial.....	148
7.7.2.2. Engrosamiento subepitelial.....	150
7.7.2.3. Alteración epitelial	153
7.7.2.4. Metaplasia escamosa	155
7.7.2.5. Neovascularización	157
7.7.2.6. Inflamación aguda.....	159
7.7.2.7. Inflamación crónica	161
7.7.2.8. Presencia de granulomas	163
7.8. Correlación de los resultados.....	163
7.8.1. Correlación entre el mismo parámetro valorado en diferentes pruebas diagnósticas.....	163
7.8.2. Correlación entre diferentes parámetros.....	164
8. Discusión	169
9. Conclusiones	181
10. Bibliografía	185
11. Anexos	213

1. Introducción



1. Introducción

Las obstrucciones de las vías aéreas son un conjunto de patologías en las cuales se produce la oclusión de más del 50% de la luz de la tráquea, bronquios principales o bronquios intermedios, lo cual altera el flujo de aire pudiendo afectar gravemente a la salud del paciente. Pueden tener un origen benigno o maligno. [1] Las estenosis malignas están causadas por cánceres de pulmón, metástasis y, menos frecuentemente, tumores primarios de las vías aéreas. La obstrucción tumoral puede estar causada por crecimiento intraluminal, por compresión externa, o por una combinación de ambas. [2,3] Las obstrucciones benignas pueden tener su origen en estenosis traqueobronquiales benignas, colapso excesivo de la vía aérea central y compresiones extrínsecas. La etiología de las estenosis benignas puede ser iatrogénica, infecciosa, inmunitaria, granulomatosa, sistémica, idiopática y congénita. De todas estas etiologías, la más frecuente es la iatrogénica. [1,4–7] En el colapso excesivo de la vía aérea central se produce el estrechamiento de las vías centrales durante el ciclo respiratorio, y puede ser debido al debilitamiento de los cartílagos traqueales (traqueobroncomalacia) o a la invaginación de la membrana traqueal hacia la luz. [8–10] A pesar de que las lesiones estenóticas y obstructivas de la luz traqueal pueden tener un origen maligno, el presente estudio se centra exclusivamente en las lesiones benignas.

El tratamiento de elección en la mayoría de las estenosis benignas es la resección quirúrgica y su posterior anastomosis, no estando recomendado la resección de un segmento mayor de 4 – 4,5 cm. [1,11–15] Sin embargo, otros autores prefieren emplear en primer lugar las técnicas broncoscópicas intervencionistas. Dentro de estas técnicas se encuentran la dilatación, la ablación y el uso de *stents*. [5,6,16–19] La dilatación de una estenosis se puede realizar mediante dilatación rígida o con un balón. Las recurrencias son frecuentes al emplear esta técnica, por lo que frecuentemente se realiza en combinación con otras técnicas (ablación, *stents* y aplicación tópica de mitomicina C). [6,19,20] Existen distintas técnicas ablativas que se pueden emplear por vía broncoscópica, entre las que se encuentran el uso de fórceps, distintos tipos de láser, la coagulación con plasma de argón, la braquiterapia, el electrocautero, la crioterapia y la radiofrecuencia. [19,21–23]

En las vías aéreas han empleado *stents* metálicos, *stents* de silicona y *stents* híbridos. [24–26]

Ya en 1986 se publicó un estudio sobre el uso de *stents* metálicos, que habían obtenido buenos resultados en otros territorios, en el tratamiento de estas patologías. [27] Estos *stents* lograron, aparentemente una mejoría inmediata de los síntomas. [28–31] Además, presentaban otras ventajas: eran fáciles de implantar, pudiéndose desplegar a través de un broncoscopio flexible o bajo control fluoroscópico sin necesidad de anestesia general y disponían de una gran luz interna respecto a su perfil. [30–32] Se producía una epitelización sobre los *stents* metálicos desnudos, lo cual en primera instancia era una ventaja ya que permite el lavado mucociliar. [33] Sin embargo, este fenómeno supuso su principal inconveniente, ya que en los casos en los que aparecían complicaciones debidas a la presencia crónica del *stent* (hiperplasia, granulomas) o una fractura del *stent*, la retirada del *stent* siempre fue muy complicada y arriesgada, pudiendo ser necesario realizar un *bypass* cardiopulmonar, o no podía retirarse. [26,28,29,31,34,35] Todo ello llevó a la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA), a emitir en 2005 una notificación en la que indicaba que el uso de *stents* metálicos no era recomendable en el tratamiento de patologías benignas de las vías aéreas. [36]

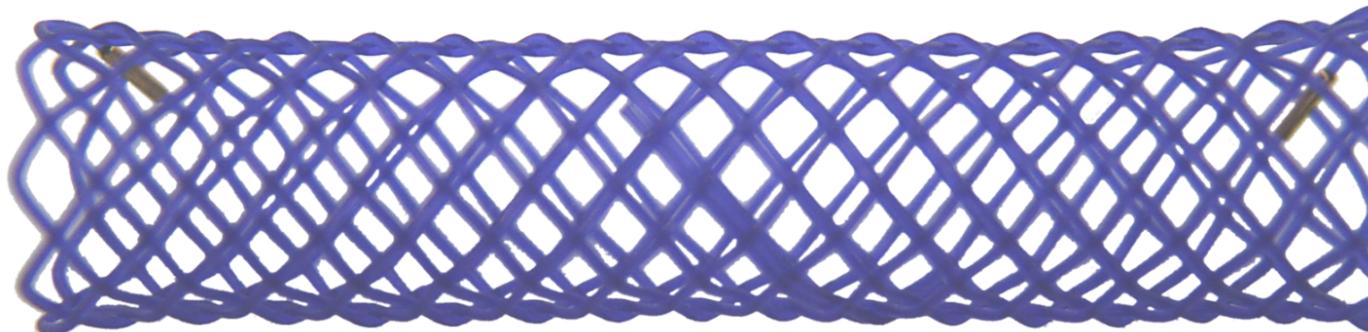
En la actualidad los *stents* más utilizados en las vías aéreas son los de silicona, los cuales pueden retirarse con facilidad en caso de que sea necesario. A pesar de ello, los *stents* de silicona también presentan inconvenientes, ya que su implantación requiere de broncoscopia rígida y por lo tanto de anestesia general, por otro tienen una luz interna menor que los metálicos. Además, estos *stents* tampoco están exentos de complicaciones, pudiendo aparecer migraciones y retención de secreciones con sobrecrecimiento bacteriano debido a que cubre por completo el epitelio. [31,32,37,38]

Con el desarrollo de *stents* metálicos cubiertos o híbridos se ha intentado llegar a un compromiso entre las ventajas de ambos tipos de *stent*. Estos son *stents* metálicos cubiertos por un polímero, lo cual impide que epitelio crezca sobre los filamentos del *stent*, siendo de esta manera recuperables. Sin embargo, si que aparecen problemas relacionados con la hiperplasia en los extremos, sobre todo cuando estos están desnudos. Además, sus tasas de migración son mayores y alteran el lavado mucociliar. [24,25,35,39–41]

Más recientemente se han empezado a utilizar *stents* biodegradables, con una función principal, que mantengan la permeabilidad mientras se produce la

remodelación y después desaparezcan. Estos *stents* pueden estar fabricados con polímeros biodegradables y metales corrosibles. [42] Diversos tipos de *stents* biodegradables traqueobronquiales han sido estudiados en animal de experimentación. [43–52] A pesar de que no existe una base experimental ni una evidencia clínica sólida, estos *stents* se han empleado tanto en pacientes adultos, como pediátricos. *Stents* biodegradables de polidioxanona han sido empleados en el tratamiento de estenosis bronquiales postrasplante, estenosis traqueales benignas y traqueomalacia. [53–64]

2. Justificación



2. Justificación

Ante una patología que ocasiona una reducción de la luz en la vía aérea, una de las soluciones más intuitivas es emplear un andamio que mantenga dicha luz abierta. Sin embargo, el uso de *stents* en las vías aéreas genera mucha controversia. [24] Los *stents* metálicos presentan importantes ventajas a corto plazo: éxito clínico inmediato y facilidad de implantación, pudiéndose realizar mediante broncoscopia flexible o fluoroscopia sin necesidad de anestesia general. [28–32] Sin embargo, sus complicaciones a largo plazo son importantes y su retirada es complicada, y en ocasiones imposible. [26,28,29,31,34,35] Por ello, la FDA emitió una recomendación en la cual prevenía de su uso en la patología benigna. [36]

El uso de *stents* de silicona en la patología benigna de las vías aéreas está aceptado, ya que puede retirarse con facilidad. Sin embargo, su implantación es más complicada ya que es necesario realizarla a través de un broncoscopio rígido bajo anestesia general. Además, no están exentos de complicaciones, siendo frecuentes su migración y la retención de secreciones. [31,32,37,38]

Los *stents* híbridos pretenden combinar la facilidad de implantación de los *stents* metálicos, con posibilidad de retirarlos de los *stents* de silicona. Pese a ello, también presentan problemas de ambos tipos de *stent* como es la hiperplasia en los extremos, la migración del *stent* y la alteración del lavado traqueobronquial. [24,25,35,39–41]

En el sistema vascular, sobre todo a nivel coronario, es frecuente el uso de *stents* liberadores de fármacos (paclitaxel, rapamicina y sus derivados) para prevenir la hiperplasia neointimal. [65] Bajo la premisa de que este tipo de *stents* podían evitar las complicaciones derivadas de la proliferación del epitelio en la vía aérea, el Grupo de Investigación llevó a cabo un estudio, que produjo una tesis doctoral y varios artículos científicos, en el que se comparó un *stent* de nitinol liberador de paclitaxel con dos *stents* metálicos sin fármaco. En este proyecto se realizó un estudio *in vivo*, con implantación los *stents* metálicos en animal de experimentación (conejo), y otro *in vitro*, en el que esos mismos tipos de *stents* se cocultivaron con células epiteliales respiratorias y fibroblastos. Los resultados de estas investigaciones resaltaron el hallazgo de que el modelo de *stent* compuesto por nitinol y con liberación de paclitaxel

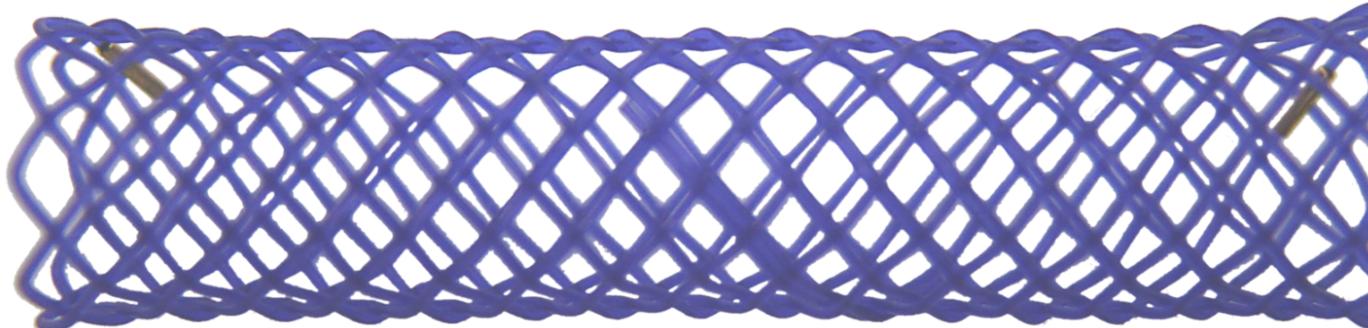
provocó una marcada destrucción del tejido traqueal y estenosis reactiva en la vía aérea. [66–71]

El uso de *stents* biodegradables es cada vez mayor. En territorios no vasculares, posiblemente los *stents* biodegradables que más han sido estudiados son los de polidioxanona. *Stents* fabricados en este polímero biodegradables han sido empleados en esófago [73–76] y vías biliares [77–79]. El Grupo de Investigación también tiene experiencia en el uso de este *stent* en vías biliares, habiendo participado en dos ensayos clínicos multicéntricos. [80,81]

Los *stents* biodegradables de polidioxanona también han sido estudiados en las vías aéreas tanto a nivel experimental; [48–50] como clínico. [53–64] Los resultados obtenidos en estos estudios son mayoritariamente positivos, sin embargo, todas las publicaciones coinciden en la necesidad de ampliar los estudios sobre este tipo de *stent*.

En conclusión, consideramos justificado que el Grupo de Investigación continúe su línea de investigación en *stents* traqueales, estudiando un *stent* traqueobronquial biodegradable de polidioxanona que ha mostrado unos resultados prometedores en estudios clínicos y en modelos animales; este estudio se puede beneficiar de la experiencia obtenida por el Grupo de Investigación en el uso de un *stent* similar para las vías biliares. Por ello, se ha realizado el presente estudio sobre la reactividad que ocasiona la implantación de un *stent* traqueal de polidioxanona en animal de experimentación sano, como un paso previo a su estudio en modelos patológicos animales.

3. Revisión bibliográfica



3. Revisión bibliográfica

3.1. La vía aérea central humana

3.1.1. Anatomía de las vías aéreas

La tráquea es un tubo que comunica el extremo caudal del cartílago cricoides (a la altura de la 6^a – 7^a vértebra cervical) con la carina (4^a – 5^a vértebra torácica), punto donde se divide en los bronquios principales izquierdo y derecho. El bronquio principal derecho se divide en el bronquio lobar superior derecho y el bronquio intermedio, que a su vez se divide en el bronquio lobar medio y el bronquio lobar inferior. El bronquio principal izquierdo da lugar al bronquio lobar superior izquierdo y al bronquio lobar inferior izquierdo. Los bronquios lobares se dividen en los bronquios segmentarios, hay diez bronquios segmentarios en el lado derecho y ocho en el izquierdo. [82]

La tráquea, está formada por 15 – 22 por anillos cartilaginosos, que tienen forma de C, y forman las caras anterior y laterales de la tráquea. Los anillos traqueales evitan el colapso que produciría la presión negativa que se genera durante la inspiración. Hay aproximadamente dos anillos traqueales por cada centímetro de tráquea y cada uno mide 4 mm de media. En la cara posterior se encuentra la membrana traqueal. [82–86]

Existe dimorfismo sexual en el tamaño de las vías aéreas, siendo un 30% menores en las mujeres que en los hombres. [87] En hombres adultos la tráquea mide 10 – 23 cm de longitud y los diámetros externos miden aproximadamente 2,3 cm en latero-lateral y 1,8 cm en antero-posterior. Mientras que en mujeres adultas los diámetros son aproximadamente 2,0 cm en latero-lateral y 1,4 cm en antero-posterior. El diámetro de la tráquea se estrecha ligeramente conforme se aproxima a la carina. [82]

En el cuello la tráquea tiene una posición anterior, sin embargo, en el mediastino tiene una posición posterior. Esto hace que la tráquea forme un ángulo, que varía en gran medida con la edad, haciéndose más horizontal con el paso del tiempo. Por otro lado, la porción de la tráquea que se encuentra en el cuello es mayor

en los jóvenes (con el cuello en hiperextensión, más de la mitad de la tráquea se encuentra en el cuello), que en personas de edad avanzada. [82]

La mitad superior de la tráquea suele estar vascularizada por la arteria tiroidea inferior (junto a anastomosis de la arteria tiroidea superior), mientras que la mitad inferior y la carina lo están por las arterias bronquiales. Además, la membrana traqueal recibe irrigación de las arterias esofágicas primarias. [82,85,86]

3.1.2. Histología de las vías aéreas

Los anillos traqueales están formados por cartílago hialino y la membrana traqueal por músculo liso, cuyas fibras se orientan en sentido longitudinal y transverso. Ambos están rodeados por una membrana fibrosa constituida por tejido conectivo elástico. Tanto los cartílagos traqueales como la membrana traqueal están cubiertos por la cara luminal por la mucosa respiratoria. Esta mucosa está formada por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado, en el que se incluyen células caliciformes. El epitelio se encuentra sobre una lámina propia en la que se encuentran glándulas seromucosas conectadas mediante conductos con la superficie de la mucosa. Una población de células basales se encarga de la regeneración del epitelio. [82,83,85,86]

En el epitelio, además, se encuentran células menos conocidas, las células en cepillo y las células neuroendocrinas. Aún no está clara la función de las células neuroendocrinas, pudiendo ser que tengan funciones mecanosensibles o de detección de oxígeno. Las células en cepillo son células quimiosensoriales solitarias que se encuentran en las vías respiratorias superiores. Se han descrito un tipo de células en cepillo colinérgicas, que están conectadas con el nervio vago por lo que afectan al control de la respiración. [83]

3.1.3. Fisiología de las vías aéreas

Las funciones de la tráquea son conducir el aire durante la ventilación, el intercambio de calor y humedad y el transporte de partículas hacia el exterior.

El transporte de aire depende del diámetro interno de la tráquea, ya que según la ley de Hagen-Poiseuille la resistencia es inversamente proporcional al radio elevado

a la cuarta potencia (cuando el flujo es laminar). Por ello, una reducción de la luz del 50% aumentará 16 veces la resistencia al flujo de aire. Un flujo de aire turbulento, debido a velocidades del aire aun más altas, ocasiona una mayor resistencia, siendo esta de hasta 32 veces mayor. [83]

Otra función de las vías aéreas es calentar el aire hasta los 37°C y humedecerlo hasta que alcance una humedad relativa del 100%. Este proceso es un proceso muy eficaz, alcanzándose el objetivo cerca de la carina.

La secreción de las glándulas es rica en mucina y forma una barrera protectora sobre epitelio. La secreción está controlada por el sistema nervioso autónomo y es modulada por mediadores inflamatorios. Las secreciones retienen partículas, microorganismos y detritus celulares. Los cilios de las células ciliadas batan en dirección a la laringe, transportando las secreciones junto a los desechos desde los pulmones hasta el exterior. [82,83]

3.2. Obstrucción benigna de la vía aérea central

La obstrucción de la vía aérea central es un síndrome que se suele definir como la oclusión de más del 50% de la luz de la tráquea, bronquios principales, bronquios intermedios o bronquios lobares. [1] Dentro de este síndrome se incluyen las estenosis benignas, el colapso excesivo de la vía aérea central y las obstrucciones malignas. [1] Además, las causas pueden ser congénitas o adquiridas. [4]

Las estenosis benignas son la principal causa de obstrucción de vías aéreas y su etiología más frecuente es la iatrogénica (estenosis posintubación, estenosis postraqueostomía y estenosis postrasplante). Otras etiologías son las infecciosas (tuberculosis, aspergilosis), inmunitarias (policondritis recidivante), granulomatosas (enfermedad de Wegener y sarcoidosis), sistémicas (amiloidosis), idiopáticas (traqueobroncopatía osteocondropástica, estenosis traqueal idiopática) y las compresiones extrínsecas. [1,5,6] Dentro de las causas congénitas podemos encontrar anillos traqueales completos, ausencia de anillos traqueales, hendidura laringotraqueoesofágica, masas traqueales y traqueobroncomalacia congénita. [4,7]

Dentro del colapso excesivo de la vía aérea central se diferencian dos entidades que pueden aparecer juntas: la traqueobroncomalacia y el colapso dinámico

excesivo de la vía aérea; existiendo una controversia en la diferenciación de ambas entidades. [8,9]

3.2.1. Diagnóstico de la obstrucción de la vía aérea

Los síntomas que aparecen debido a las obstrucciones de vías aéreas centrales son: disnea, tos, estridor y sibilancias. La aparición de estos síntomas depende de la causa de la obstrucción, de su localización, de la reducción de la luz y de la progresión. Debido a que los síntomas no aparecen hasta que el grado de estrechamiento es importante (el estridor aparece cuando la luz se ha reducido a aproximadamente 6 mm), el diagnóstico se suele retrasar. A lo que hay que sumar que el cuadro que se presenta es similar al que aparece en el asma y en la bronquitis crónica. [5,6]

Las pruebas diagnósticas que se emplean son la radiología simple, las pruebas de función pulmonar, la tomografía computarizada y la broncoscopia rígida y flexible. [88]

La radiología simple se emplea en el diagnóstico preliminar, realizándose radiografías del cuello (proyección lateral), y del tórax, donde se observa un estrechamiento o desviación de la tráquea o una perdida de la definición del límite entre el aire y el tejido. Las lesiones pueden ser difíciles de detectar en las proyecciones de rutina. [88,89]

Las pruebas de función pulmonar se emplean, también de manera preliminar, en el diagnóstico. Además, también son útiles en el seguimiento. En la curva flujo-volumen, la presencia de una obstrucción produce el aplanamiento de las curvas espiratorias e inspiratorias. La forma de la curva cambia en función de donde se localiza la obstrucción (figura 1), de esta manera un aplanamiento de la curva inspiratoria indica una obstrucción variable extratorácica, cuando es de la curva espiratoria indica una obstrucción variable intratorácica, y cuando ambas curvas aparecen aplanadas indica una obstrucción fija. [5,88,90,91]

La tomografía computarizada es una herramienta muy útil en el diagnóstico. Permite medir la sección trasversal de la tráquea en cualquier punto y la extensión de la estenosis. Además, permite estudiar los elementos externos a la tráquea que pueden ocasionar o influir en la obstrucción, así como de otras patologías asociadas. Las reconstrucciones permiten la planificación de las intervenciones. [88,92] El uso de

la tomografía computarizada dinámica, que se puede realizar en respiración espontánea, ha demostrado ser efectiva, con alta sensibilidad, en el diagnóstico de la traqueomalacia. [93]

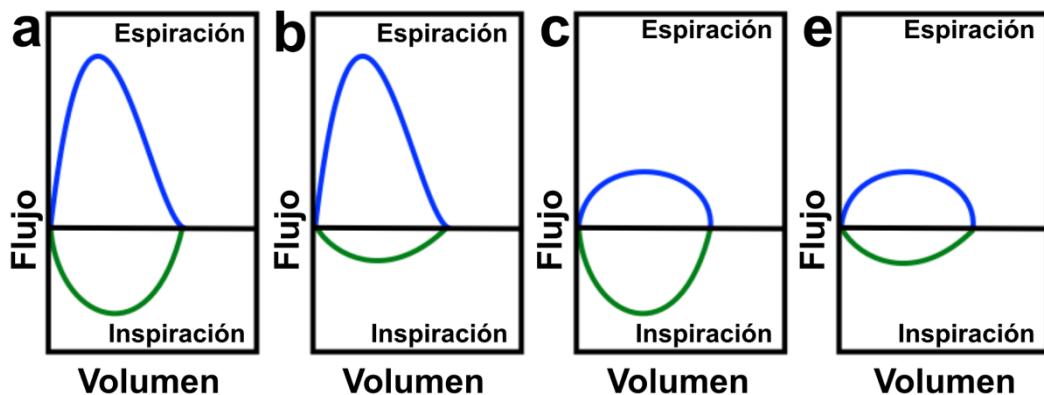


Figura 1. Esquematización de curvas flujo-volumen en obstrucciones de vías respiratorias.

a) Normal. b) Obstrucción variable extratorácica. C) Obstrucción variable intratorácica. c) Obstrucción fija.

La broncoscopia es la prueba de elección en el diagnóstico de estas patologías. [88,93] Esta técnica permite la observación directa de la lesión y sus características (aspecto de la mucosa, forma, longitud de la estenosis y posición). Además, permite la toma de muestras citológicas, histológicas y microbiológicas. [5,94] En algunos centros, se considera que la broncoscopia flexible es la indicada para el diagnóstico y la rígida para el tratamiento, [5] mientras que otros autores consideran que la broncoscopia rígida es la de elección en el diagnóstico, siendo la flexible un complemento. [88]

3.2.2. Estenosis benignas

Las estenosis benignas suponen la mayor parte de las obstrucciones de vías aéreas centrales. [1] Estas estenosis tienen su origen en múltiples etiologías: traumática, congénita, infecciosa, inmunitarias, granulomatosas e idiopáticas o estar ocasionada por una compresión extrínseca. [1,5]

Por su morfología las estenosis pueden ser simples o complejas. Las estenosis simples son aquellas que tienen una longitud menor a 1 cm, ausencia de traqueomalacia y sin pérdida del soporte cartilaginoso; y pueden ser granulomas,

estenosis cicáticas concéntricas, estenosis en banda o estenosis complejas. Las estenosis complejas tienen una longitud mayor a 1 cm y la pared traqueal está afectada, produciéndose su contracción cicatricial con el tiempo, también puede haber malacia asociada. [16]

Tradicionalmente la resección quirúrgica de la tráquea y su posterior anastomosis es el tratamiento de elección para la mayoría de las estenosis benignas; y se reservaban las opciones terapéuticas broncoscópicas para aquellos casos que no son candidatos a cirugía. [1,11,12] El factor más importante en la aparición de complicaciones en la anastomosis es la tensión en la misma, por lo que el tamaño de la sección que se reseca tiene una gran importancia. [13] Se considera que no se puede resecar de manera segura un segmento de tráquea mayor a 4 – 4,5 cm, ya que resecciones mayores de 4 cm (aproximadamente el 50% de la longitud de la tráquea), están asociadas con una alta tasa de fracaso. En pacientes pediátricos el segmento traqueal que se puede resecar es menor, del orden del 30%. [13–15,95]

Otros autores prefieren utilizar las técnicas broncoscópicas en primer lugar, reservando la opción quirúrgica para cuando estas fallan (sobre todo en el caso de las estenosis complejas). [5,16–18] Estas técnicas incluyen la dilatación, la ablación y el uso de *stents*; y permiten conseguir una mejoría inmediata. [6,19]

La dilatación de las vías aéreas se puede realizar mediante dilatación rígida, en la cual se emplea el propio broncoscopio rígido o sondas lubricadas de diámetro creciente. También se puede emplear catéteres balón similares a los empleados en angioplastia. [6,19] No suele ser un tratamiento definitivo, siendo frecuentes las reestenosis. Frecuentemente se realiza en combinación de otras técnicas, como la ablación con láser o los *stents*. [19] Además, la aplicación tópica de mitomicina C, la cual inhibe la proliferación de fibroblastos, ha demostrado ser efectiva, en combinación a la dilatación, en el tratamiento de estenosis traqueales. [20,96]

La ablación consiste en eliminar el tejido que ocasiona la estenosis. La técnica más sencilla consiste en el empleo de fórceps. Sin embargo, actualmente existen diversas tecnologías que permiten destruir el tejido al mismo tiempo que consiguen una buena hemostasia como el láser granate de itrio y aluminio dopado con impurezas de neodimio (Nd-YAG, de sus siglas en inglés), el láser de CO₂, el láser de diodo, la coagulación con plasma de argón, la braquiterapia, el electrocauterio, la crioterapia o la radiofrecuencia. [19,21–23]

Con el uso de *stents* se pretende mantener permeable la luz de las vías aéreas. Los distintos tipos de *stent* traqueal, sus indicaciones y posibles complicaciones se describen en el apartado 3.3. Los *stents* son empleados en aquellos pacientes en los que la estenosis recurre tras el tratamiento endoscópico y que no son candidatos a cirugía abierta. [5]

3.2.2.1. Estenosis traumáticas e iatrogénicas

A pesar de que traumas ocasionados sobre el árbol traqueobronquial, como los resultantes de un politraumatismo o un estrangulamiento, pueden ocasionar una estenosis. [97,98] Las causas traumáticas más frecuentes son las iatrogénicas (posintubación, postracheostomía y postrasplante) siendo, además, las más frecuentes de todas las estenosis benignas. [6] Muchas publicaciones presentan de manera conjunta las estenosis posintubación y postracheostomía, sin embargo, deben considerarse como dos entidades diferentes. [99]

Estenosis posintubación

Una estenosis traqueal posintubación es una lesión causada por la cicatrización de una lesión en la pared de las vías aéreas. [100] Una intubación endotraqueal puede ocasionar lesiones en la mucosa traqueal que, al ocasionar inflamación, genera una cicatriz la cual puede evolucionar a una estenosis. Estas lesiones se pueden ocasionar al realizar intubaciones traumáticas, por intubaciones repetidas o por una excesiva presión del balón sobre la mucosa. El balón del tubo endotraqueal puede causar una isquemia o necrosis de la mucosa al reducir el flujo de sangre por compresión y, por lo tanto, la necrosis del tejido. [4,100] Comúnmente, aparecen lesiones en banda, que son circunferenciales y uniformes y suelen aparecer a la altura del balón de neumotaponamiento del tubo endotraqueal; también puede producirse una traqueomalacia o una combinación de ambas. [38,100] Se producen lesiones en el 1 – 21% de los pacientes intubados, pero sólo un 1 – 2% desarrolla una estenosis importante o síntomas. [101] Debido a que la cicatrización de la lesión y su contracción se produce de manera progresiva, los síntomas (disnea y sibilancias) suelen aparecer entre cuatro y ocho semanas después de la desintubación. Estos síntomas van en aumento y frecuentemente se diagnostican inicialmente como asma. [102]

Existen otros factores de riesgo en el desarrollo de la estenosis. El reflujo esofágico, que puede estar causado por la presencia de un tubo de alimentación enteral, puede irritar la mucosa traqueal. [4] Los movimientos repetidos del tubo también pueden dañar la mucosa. [4] También se ha observado una mayor incidencia en mujeres que en hombres, esto puede ser debido a un aumento del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ o al menor tamaño de la tráquea femenina, siendo más probable la utilización de un tubo endotraqueal demasiado grande; [38,103] a nivel laríngeo se ha demostrado que la baja estatura es un factor de riesgo en el desarrollo de estenosis postintubación, disminuyendo un 9% la probabilidad de que aparezca una estenosis subglótica por cada centímetro más de altura. [104] Otros factores de riesgo descritos son intubaciones de larga duración, intubaciones previas, edad avanzada, la obesidad, la diabetes, la radioterapia, dosis altas de corticoides, fallo respiratorio severo, enfermedades autoinmunes, síndrome de apnea-hipopnea del sueño y un fenotipo queloide. [38,103,105]

Se puede prevenir el desarrollo de estenosis posintubación atendiendo a aquellos factores que participan en su desarrollo. Con el uso de tubos endotraqueales con balones de baja presión y la monitorización de la intubación se ha reducido la incidencia de las estenosis posintubación. También es importante evitar el uso de conexiones pesadas en el equipamiento del ventilador. [100,106]

El tratamiento de las estenosis posintubación se realiza de manera multidisciplinar valorándose opciones quirúrgicas, endoscópicas o una combinación de ambas. [107]

Las estenosis posintubación suponen la principal indicación de resección traqueal. [13] Esta técnica quirúrgica tiene especial importancia en el tratamiento de estenosis complejas y recurrentes; [5] y alcanza una alta tasa de éxito, de entre el 91,1% y el 96,7%. [14,108,109]

El tratamiento endoscópico temprano de las estenosis posintubación mejora la evolución de la patología. [110] Dentro de los tratamientos endoscópicos, las técnicas más empleadas son la dilatación con balón, el uso de láser y la implantación de *stents*. [5] Según Zias *et al*, estas técnicas deben ser la primera opción de tratamiento, siendo el único requerido en la mayoría de los pacientes. [38] La dilatación con balón se puede realizar bajo guía fluoroscópica y consigue unos buenos resultados a corto plazo, aunque en muchos casos los síntomas vuelven a aparecer. [100,111,112] Para las estenosis en banda es útil combinar la dilatación con la realización previa de

incisiones radiales mediante distintas técnicas ablativas (láser o electrocautero). [5,23,38,113,114] Los *stents* se utilizan en las estenosis recurrentes y en los que la cirugía no está indicada; los más utilizados son los de silicona. [5,38,99] Zias *et al* empleó *stents* con más frecuencia en aquellos casos que también presentaban traqueomalacia. [38] Los *stents* metálicos autoexpandibles consiguen una mejoría inmediata y pueden ser una alternativa a la cirugía en casos seleccionados. [115] El equipo de Bi trató estenosis posintubación y postraqueotomía con *stents* metálicos (la mayor parte de ellos cubiertos) y retirándolos aproximadamente 3 meses después, consiguiendo una tasa de permeabilidad del 70,8% a los cinco años. [116]

Estenosis postraqueostomía

Una traqueostomía es un procedimiento quirúrgico en el cual se crea una comunicación entre la tráquea y la piel, en la cual se coloca un tubo de traqueostomía. [117] La complicación tardía más frecuente de la traqueostomía es la estenosis traqueal, que frecuentemente es asintomática, [118] y que representa el 28% de las complicaciones. [119] Las estenosis postraqueostomía se producen por la aparición de un exceso de tejido de granulación en torno al estoma que obstruye la vía aérea y que al madurar se vuelve fibroso y se recubre de epitelio. El granuloma puede deberse a una cicatrización anómala o a la fractura del cartílago. [38,118] En la mayoría de las traqueostomías aparece una estenosis traqueal de cierto grado, teniendo significación clínica en el 3 – 12% de los pacientes. [120] En un estudio de Norwood *et al* detectaron estenosis traqueal en el 31%, sin embargo, sólo el 20% de las estenosis eran sintomáticas. [121] Más recientemente, se ha publicado un estudio donde solo el 1% de los pacientes traqueostomizados presentaron estenosis traqueal. [119] La incidencia depende de la técnica y del cirujano, el uso de la técnica percutánea y ser realizada por un cirujano no especialista en otorrinolaringología aumenta el riesgo. [122] La estenosis se puede presentar sola en el lugar del estoma o en combinación con fractura del cartílago o traqueomalacia; en menor medida pueden aparecer estenosis en banda. [38,102]

Los factores de riesgo en la aparición de estenosis postraqueostomía son la obesidad, la implantación de un tubo de traqueostomía de talla >6, intubación endotraqueal en los 10 días anteriores a la traqueostomía, el uso de tubos endotraqueales de alta presión y el empleo de la técnica percutánea. [122] Los

pacientes con estenosis postraquesotomía presentan más complicaciones, peor condición general y menor tasa de éxito que aquellos pacientes que presentan estenosis posintubación. [99]

Para prevenir las complicaciones es importante el emplazamiento cuidadoso del estoma, evitando las aperturas amplias. Además, la visualización broncoscópica durante la realización de una traqueostomía percutánea permite reducir las complicaciones. [106]

La cirugía en pacientes con historia de traqueotomía tiene peor pronóstico. [12,123] En el caso de las traqueostomías percutáneas la cirugía es más compleja por ser la estenosis más craneal, a pesar de ello, la tasa de complicaciones es baja. [124]

El tratamiento endoscópico consiste en la ablación del tejido de granulación mediante coagulación con láser Nd:YAG y eliminación del tejido con fórceps, electrocauterio o coagulación con plasma argón. Los *stents* se utilizan como última opción, también se puede emplear un tubo en T durante un corto periodo de tiempo. [38,102]

Estenosis postrasplante

En la técnica quirúrgica más empleada en el trasplante pulmonar no se realiza la revascularización de la arteria bronquial. Esto es debido a que realizar la revascularización supone un mayor riesgo de sangrado, un mayor tiempo quirúrgico y la necesidad de una disección meticulosa. Hasta la rearterización de las arterias bronquiales 1 – 2 semanas después de la intervención, la circulación bronquial depende de la circulación pulmonar retrograda. [125,126] La isquemia puede provocar necrosis de la pared bronquial y dehiscencia. Parece ser que la isquemia temprana favorece la fibrosis y la formación de tejido de granulación, además de comprometer la integridad estructural, todo ello puede evolucionar a la formación de estenosis o malacia. [127] La estenosis bronquial es la complicación de las vías aéreas que se presenta con mayor frecuencia, con una frecuencia de aparición del 1,6 – 32%. [126,127]

En el tratamiento de las estenosis postrasplante se emplean técnicas endoscópicas como la dilatación con balón, el desbridamiento (mediante láser, electrocauterio, coagulación con plasma argón o crioterapia) o la implantación de *stents* bronquiales. [126,127] Se debe considerar el desbridamiento de la estenosis o

su dilatación antes de emplear *stents* metálicos. Los *stents* metálicos, del mismo modo que en otras estenosis benignas, son efectivos a corto plazo, pero están asociados a complicaciones a largo plazo, siendo la reestenosis la más frecuente. Debe evitarse el uso de *stents* metálicos permanentes antes del día 90 poscirugía. [128] Los *stents* de silicona no son comúnmente utilizados en estas lesiones, debido a su reducido diámetro interno y la dificultad de que se adapten a la lesión. [128] Sin embargo, Dutau *et al* afirman que, a pesar de estos inconvenientes, consiguieron una mejoría clínica y fisiológica en todos los pacientes en los que utilizaron *stents* de silicona para resolver complicaciones de las vías aéreas postransplante; por otro lado, se presentaron complicaciones (granulomas obstructivos, migración o tapón de moco) en 16 de los 23 *stents* implantados. [129] Respecto a los *stents* híbridos, Gildea *et al* notificaron una tasa de migración del 100% cuando emplearon el *stent* Polyflex (Boston Scientific, Boston, EE.UU) en pacientes con trasplante pulmonar. [130]

La cirugía solamente se emplea ocasionalmente, pudiendo ser necesario el retrasplante en casos excepcionales. [127]

3.2.2.2. Estenosis congénitas

La forma más común de estenosis traqueal congénita es la debida a la presencia de anillos traqueales completos sin membrana traqueal en lugar de los anillos traqueales normales en forma de C. [131] Se estima que tiene una incidencia de 1 cada 64500 nacimientos, [132] y frecuentemente está asociada a otras malformaciones, sobre todo cardíacas. [133]

En las estenosis cortas, de menos de 1/3 la longitud de la tráquea, el tratamiento de elección es la resección y la anastomosis termino-terminal. [134] En el caso de las estenosis largas, el tratamiento más empleado es la técnica de la traqueoplastia deslizante, sin embargo, pueden ocurrir complicaciones graves. [59] La reconstrucción traqueal requiere del uso de un *stent* para dar estabilidad a la sutura. [132] Cuando, después de la traqueoplastia, recurre la estenosis se emplea dilatación con balón, *stents* o aloinjertos traqueales. [133]

Maeda *et al* desarrollaron una técnica en la que dilatan la estenosis congénita con un balón rompiendo los anillos cartilaginosos, tras los cuales implantan un *stent* balón-expandible. De los cinco pacientes en los que se realizó esta técnica, uno

falleció a los nueve meses y en dos se tuvo que retirar el *stent* y realizar una traqueoplastia a los 13 años de seguimiento. [29,135]

3.2.2.3. Estenosis infecciosas

La tuberculosis endobronquial es un tipo de tuberculosis donde el árbol traqueobronquial resulta infectado por *Mycobacterium tuberculosis*. Esta variante aparece en el 10 – 37% de las tuberculosis parenquimatosas. La infección frecuentemente daña la pared traqueobronquial, provocando infiltración tuberculosa de la submucosa, úlceras, granulomas y fibroplasias. En fases avanzadas de la enfermedad se produce una hiperplasia fibrosa y su contracción provocando algún grado de estenosis en más del 90% de los pacientes. [136,137]

Las infecciones fúngicas, frecuentemente causadas por hongos del genero *Aspergillus*, pueden ocasionar estenosis traqueobronquiales lisas o nodulares, principalmente en pacientes inmunodeprimidos. [138]

3.2.2.4. Estenosis en amiloidosis

Una amiloidosis es un depósito extracelular anormal de fibrillas de proteínas, que puede ser sistémico o afectar a uno o varios órganos. [139] La amiloidosis traqueobronquial es un tipo de amiloidosis limitada a este órgano. Su presentación más frecuente es como placas submucosas. Frecuentemente, los depósitos de amilioide en la tráquea y los bronquios ocasionan una estenosis sintomática. [140]

El manejo de esta patología depende de la sintomatología. [141] El curso de la amiloidosis traqueobronquial puede ser desde una recurrencia de los síntomas que no requiere intervención hasta un compromiso importante de las vías aéreas, que puede llegar a ocasionar la muerte. [139] En los casos que requieren tratamiento se emplean tratamientos endoscópicos (desbridamiento con fórceps, láser, braquiterapia endobronquial, coagulación con plasma de argón, crioterapia o *stents*) o radioterapia externa. [139,140,142–145] Las lesiones son friables y se producen sangrados durante los procedimientos, por ello es preferible utilizar instrumentos con un efecto de coagulación profundo. [114,139] La resección no es curativa, las lesiones suelen recurrir 6 – 12 meses después. [138]

3.2.2.5. Estenosis en policondritis recidivante

La policondritis recidivante es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica que se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación del tejido cartilaginoso. [146] El 20 – 50% de los pacientes con policondritis recidivante presenta afectación de las vías aéreas. [147] Los síntomas respiratorios que ocasiona son disnea (síntoma más frecuente), tos, estridor y ronquidos. [148] La alteración que ocasiona con mayor frecuencia en las vías respiratorias es la malacia, causada por la inflamación y destrucción del cartílago; aunque también ocasiona estenosis subglótica y en otras áreas del árbol traqueobronquial. [147,148] Con frecuencia los pacientes requieren ser intervenidos, en aquellos casos que presentan estenosis simples, se recurre a técnicas de ablación o a dilatación con balón, mientras que en estenosis complejas y en traqueomalacia se emplean *stents* metálicos o de silicona. Generalmente se consigue una mejoría de los síntomas. [148–150]

3.2.2.6. Estenosis granulomatosas

Enfermedad de Wegener

La granulomatosis con poliangitis o enfermedad de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrosante que afecta predominantemente a vasos de tamaño pequeño a mediano. [151] En un 15 – 55% de los casos afecta a la vía aérea. Cuando la enfermedad de Wegener afecta a la vía aérea los síntomas que se presentan pueden ser ronquera, tos, hemoptisis, disnea, estridor y sibilancias; y entre las alteraciones que ocasiona podemos encontrar estenosis simples y complejas de la tráquea. [152] Se recomienda el tratamiento con una combinación de azatioprina y corticoides para minimizar la manipulación de la vía aérea. [114] Del Pero *et al* proponen un algoritmo en el manejo de la enfermedad en el cual las estenosis se tratan con láser y dilatación rígida cuando se encuentra en la tráquea o en los bronquios principales; y mediante dilatación con balón cuando son más distales. Además, en las estenosis activas administra glucocorticoides intralesionales, y mitomicina C en las estenosis fibrosadas. [153] En general, se evita el uso de *stents* debido a que contribuyen a que persista la inflamación y la enfermedad se reactive. [154] La resección traqueal y reanastomosis no se realiza frecuentemente. [153]

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida que afecta al sistema respiratorio en más del 90% de los casos. En esta enfermedad se forman granulomas en la mucosa que al evolucionar forman cicatrices que pueden provocar estenosis de las vías espiratorias, frecuentemente en múltiples áreas. Además, pueden aparecer compresiones externas debidas a linfadenopatías. La tráquea y los bronquios principales se ven afectados con menos frecuencia que las vías aéreas más distales. [155,156] Las manifestaciones clínicas de la afectación de las vías aéreas principales incluyen tos, sibilancias, estridor y hemoptisis. [156] El tratamiento se basa en la inmunosupresión. Cuando el tratamiento médico no es efectivo puede ser necesario recurrir a tratamientos broncoscópicos como la dilatación con balón combinada con mitomicina C o láser, ablación, inyecciones de corticoides intralesionales o implantación de *stents* en casos refractarios. [5,101]

3.2.2.7. Estenosis idiopáticas

Estenosis en traqueobroncopatía osteocondroplástica

La traqueobroncopatía osteocondroplástica es una rara enfermedad crónica, benigna y de origen desconocido, que se caracteriza por la presencia de nódulos osteocartilaginosos en laringe, tráquea y bronquios principales, los cuales protruyen hacia la luz. La mayoría de las veces cursa de manera asintomática, siendo un hallazgo casual, por lo que únicamente es necesario realizar un seguimiento del paciente. El síntoma más frecuente es la hemoptisis, pudiendo aparecer también tos seca, sibilancias, estridor, disnea e infecciones recurrentes. Sin embargo, en ocasiones provoca estenosis graves de las vías aéreas. En el tratamiento de estas estenosis se puede recurrir a ablación con láser, radioterapia y *stents*, reservándose la resección quirúrgica para cuando no se puedan emplear las técnicas anteriores. [5,157,158]

Estenosis traqueal idiopática

La estenosis traqueal idiopática es una forma poco frecuente y de origen desconocido de estenosis traqueal. Afecta de forma casi exclusiva a mujeres caucásicas. Es una estenosis corta (2 – 3 cm) localizada en la zona alta de la tráquea y baja de la laringe. [159,160]

Existe debate en el tipo de tratamiento de esta patología. Frecuentemente se realiza un primer intento de tratamiento endoscópico, consistente en la dilatación (rígida o con balón) sola o en combinación con láser, inyecciones de corticoides o mitomicina C tópica; en casos seleccionados se usan *stents* temporales de silicona. [161,162] El tratamiento consistente en la vaporización de la fibrosis con láser de CO₂ sin dilatación, en combinación con inyección local de corticoides y aplicación de mitomicina C es eficaz controlando los síntomas, pero la recurrencia es elevada. [159]

El tratamiento endoscópico es seguro y eficaz, pero las recurrencias son frecuentes, siendo necesario el seguimiento a largo plazo. [163] Por otro lado, el tratamiento quirúrgico tiene éxito en más del 90% de los casos. [160] Costantino y Mathisen consideran, que debido a la alta recurrencia que aparece en los tratamientos endoscópicos, se debe considerar emplear la resección laringotraqueal de manera precoz. [164]

3.2.3. Colapso espiratorio central

El colapso espiratorio central se define como el estrechamiento de las vías aéreas centrales durante la espiración, engloba a dos entidades fisiopatológicas diferentes: la traqueobroncomolacia y el colapso dinámico excesivo de la vía aérea. En el colapso dinámico excesivo de la vía aérea se produce un estrechamiento transversal durante la espiración debido a la atrofia de las fibras musculares de la membrana traqueal, lo que ocasiona su invaginación hacia la luz. En la traqueobroncomalacia se produce un debilitamiento del cartílago traqueobronquial, que puede presentarse con o sin invaginación de la membrana traqueal. Existe controversia sobre la necesidad de diferenciar entre estas dos entidades, ya que las características clínicas y el tratamiento son similares, además de que puede presentarse una combinación de ambas. [8–10]

La obstrucción de la vía aérea es dinámica, en el caso de afectar a las vías aéreas intratorácicas, el aumento de la presión intratorácica durante la espiración, tos o valsalva excede la presión intratraqueal provocando el estrechamiento de las vías aéreas. La tráquea extratorácica se ve afectada menos frecuentemente, en este caso la presión negativa intrapleural se transmite a la tráquea extratorácica provocando el colapso durante la inspiración. [165] Se considera que existe un colapso de la vía aérea cuando se produce una reducción del área de la sección de la vía aérea de al menos el 50%. [166,167] Por el grado de estrechamiento de la luz se clasifica en leve (50 – 75%), moderado (76 – 90%) y grave (91 – 100%). [9]

La prueba diagnóstica de referencia es la broncoscopia dinámica. [168] Sin embargo, la tomografía computarizada dinámica tiene una alta correlación con la broncoscopia, con una sensibilidad del 100% y una gran especificidad; además permite evaluar los pulmones. Esta prueba diagnóstica es especialmente útil en pacientes pediátricos en los que no se puede realizar una prueba invasiva bajo anestesia general. [93]

3.2.3.1. Traqueobroncomalacia en adultos

En adultos el origen de la mayoría de las traqueobroncomalacias es adquirido, pudiendo deberse a policondritis recidivante, exposición a toxinas, compresiones externas u otras causas; sin embargo, en la mayoría de los casos el origen es desconocido. [10]

El manejo de la traqueobroncomalacia depende del grado de colapso que presente el paciente. Cuando el grado es leve se recurre a tratamiento médico o se reevalúa el diagnóstico si es necesario. En los casos severos, después de intentar optimizar las comorbilidades, se realiza una prueba diagnóstica mediante la implantación de un *stent* de silicona. Si con el *stent* se consigue mejorar los síntomas, se realiza una traqueobroncoplastia. En el caso en el que el paciente no sea un candidato quirúrgico, se deja el *stent* de manera permanente. Cuando, a pesar de la cirugía, vuelven a aparecer síntomas, puede ser necesario considerar un diagnóstico alternativo, repetir la cirugía, utilizar un *stent* permanente o incluso recurrir a un trasplante traqueal. [5,10]

En el tratamiento de la traqueobroncomalacia, en primer lugar, hay que controlar los factores concomitantes (suspensión del tabaco, tratamiento de las

infecciones respiratorias, medidas no farmacológicas para evitar el reflujo gastroesofágico, tratamiento de las alteraciones del tracto respiratorio superior y la identificación y tratamiento de la apnea obstructiva del sueño). También es importante el tratamiento de las enfermedades asociadas (EPOC, asma). [8,9,165]

La ventilación no invasiva con presión positiva actúa como un *stent* neumático. Se recomienda su uso continuo durante la noche e intermitente durante el día. Sirve para estabilizar al paciente y como terapia puente. [8,9,165]

La traqueobroncoplastia pretende estabilizar la membrana traqueal de la tráquea intratorácica y de los bronquios principales e intermedios, añadiendo rigidez a la membrana en el colapso dinámico excesivo y reconfigurando la forma normal de la tráquea en la malacia. Esta técnica consiste en plisar la membrana traqueal y suturar una malla de polipropileno, de manera que se reconstituye la morfología de la vía aérea y se evita la invaginación de la membrana. Con el tiempo, la malla produce una fibrosis que otorga rigidez posterior a la membrana traqueal. Las formas concéntricas de colapso espiratorio central no responden a esta estabilización posterior. Wright *et al* ya no emplean la malla de polipropileno debido a que ocasionó erosión tardía en dos pacientes, en su lugar emplea dermis acelular extra gruesa. [10,169]

En un estudio prospectivo, en el que se realizaron traqueobroncoplastias a 35 pacientes con traqueobroncomalacia difusa, la mejora de las puntuaciones de calidad de vida, disnea, estatus funcional y tolerancia al ejercicio fue clínica y estadísticamente significativa. Por otro lado, se presentaron complicaciones quirúrgicas en 15 pacientes (43%) y dos pacientes (5,7%) fallecieron. [170] En un estudio más amplio (161 pacientes), realizado en el mismo centro, la tasa total de complicaciones posquirúrgicas fue del 47% y la de complicaciones severas del 24%; la mortalidad los 30 días fue del 1,2%. [171] Se ha descrito la realización de esta cirugía de manera mínimamente invasiva mediante toracoscopia convencional o asistida por robot. [172,173]

También ha sido descrita una técnica broncoscopia para el tratamiento de la traqueobroncomalacia membranosa en la que empleando un láser de holmio se producen surcos en la mucosa de la pared posterior del árbol traqueobronquial con el fin de que al cicatrizar provoque el endurecimiento de la mucosa. Se requieren 2 – 3 intervenciones para endurecer suficientemente la pared posterior. [174]

El uso de *stents* de silicona produce una importante mejoría de la disnea, la calidad de vida y del estatus funcional en pacientes seleccionados con traqueobroncomalacia severa. Las complicaciones a corto plazo (obstrucción, migración e infección) son frecuentes, pero su manejo es relativamente sencillo. [175]

3.2.3.2. Traqueobroncomalacia en niños

En pacientes pediátricos la traqueobroncomalacia es una de las principales causas de síntomas respiratorios crónicos y recurrentes, diagnosticándose en un importante número de los niños sometidos a broncoscopia (16,7% – 31,3%). [176,177] La incidencia estimada es de al menos uno de cada 2100 niños. [177] La malacia afecta principalmente a los bronquios, pudiendo afectar más raramente a la tráquea o todo el árbol traqueobronquial. [176] Los síntomas que pueden aparecer en niños con traqueomalacia son: tos, disnea, sibilancias, intolerancia al ejercicio, reflujo gastroesofágico, apneas, infecciones recurrentes, estridor y retraso en el crecimiento. [178]

La malacia puede ser primaria o secundaria. Las malacias primarias pueden estar relacionadas con un nacimiento muy prematuro, un síndrome (síndromes de Noonan, de Chitayat, de Down, de Ehlers-Danlos, de CHARGE y displasias esqueléticas que involucren estructuras cartilaginosas), o pueden ser idiopáticas. Las secundarias pueden ser debidas a compresión por grandes vasos (tronco braquicefálico, arterias pulmonares, arco aórtico derecho o aorta), compresión cardiaca, masas mediastínicas, causas iatrogénicas, infección, inflamación o compresión por deformidades esqueléticas (*pectus excavatum* o escoliosis). La compresión vascular es la principal causa de malacia secundaria. [176,179]

Las comorbilidades son muy frecuentes en niños con traqueobroncomalacia severa, en la serie publicada por de Trey *et al*, sólo el 9% no presenta ninguna otra patología. [179]

En niños no suele ser necesario aplicar un tratamiento específico para la traqueomalacia primaria, ya que el cartílago traqueal puede mejorar con el crecimiento del niño, recuperándose la mayoría de los niños a la edad de 2 años. Por ello sólo son tratados de forma invasiva aquellos casos graves que pongan en peligro la vida del paciente. [176,179]

Entre los tratamientos empleados en la traqueobroncomalacia pediátrica se pueden realizar aortopexias (u otras pexias), traqueostomías, e implantación de *stents* o prótesis externas. En ciertos casos muy seleccionados en los cuales la malacia está muy localizada puede plantearse la resección del área de malacia. [178,179]

Una traqueostomía puede mejorar los síntomas. Se emplea para la colocación de una cánula o para poder ventilar a largo plazo. Frecuentemente se usa a modo de terapia puente hasta que la malacia mejora espontáneamente. [179]

La aortopexia es el tratamiento quirúrgico más empleado. Esta técnica consiste en fijar mediante una sutura la aorta a la parte posterior del esternón. De esta manera, al traccionar de los vasos y otras estructuras hacia anterior, las vías respiratorias se abren. Esta intervención no trata directamente la malacia, sino que alivia sus consecuencias al limitar el colapso de la vía aérea durante la espiración. La pexia puede realizarse a través de una esternotomía, una toracotomía o mediante toracoscopia, y además de la aorta, pueden fijarse otras estructuras mediastínicas. [134,180] Según la experiencia de Bairdain *et al*, después de la aortopexia, la malformación de los anillos traqueales y la invaginación de la membrana traqueal permanecen en gran medida, por lo que la efectividad puede ser limitada. [181] La aortopexia es efectiva en la mayoría de los pacientes, aunque existe mucha variabilidad en los protocolos de los distintos centros; [182] su tasa de fracaso es del 10 – 15%. [183] Los peores resultados se obtienen en pacientes con anomalías cardíacas severas o con graves comorbilidades. [179] En los casos más graves y refractarios se puede emplear la técnica de la suspensión traqueal anterior, en la cual se colocan unas suturas de tracción en la cara anterior de la tráquea y se anclan al esternón, las suturas se tensan mientras se evalúa bajo visión broncoscopica. [183]

El uso de *stents* traqueales en niños con traqueomalacia está indicado cuando el tratamiento médico y quirúrgico ha fracasado, sobre todo cuando los pacientes dependen de ventilación mecánica. [178] Cuando la malacia afecta a las vías altas pueden emplearse prótesis externas para otorgar rigidez a la tráquea. Se han empleado dispositivos biodegradables con este fin. [184]

Se está investigando en el uso de una nueva prótesis intratraqueal metálica no cubierta, con forma espiral, la cual puede ser retirada sin dificultad. Este dispositivo ha sido desarrollado para el tratamiento del colapso canino (una patología que presentan los perros, similar a la traqueobroncomalacia), pero es posible que pueda ser útil en pacientes humanos. [185,186]

3.3. Stents en las vías aéreas

Del mismo modo que los *stents* vasculares, los *stents* diseñados para las vías aéreas tienen la función mantener abiertas y estables estructuras tubulares. Esta función la pueden realizar dando sostén a la pared traqueal, impidiendo que un tumor se extienda hacia la luz traqueal o ayudando en el manejo de una fistula. [24,187]

Los *stents* tienen indicaciones tanto en enfermedades malignas como benignas de las vías aéreas. Se usan frecuentemente en obstrucciones malignas y de manera más ocasional en las obstrucciones benignas. Además de las indicaciones que tienen los *stents* en los distintos tipos de obstrucción de la vía aérea central descritos en el apartado 3.2., también se pueden emplear para sellar fistulas traqueoesofágicas cuando la cirugía no está indicada; para ello se puede colocar un *stent* tanto en la tráquea, como en el esófago, sin embargo, parece que se obtienen mejores resultados colocándolo en ambos simultáneamente (tabla 1). [24,25]

Tabla 1. Indicaciones de los *stents* en las vías aéreas. Folch et al 2018 [24].

Patología maligna:

- Obstrucción maligna debida a compresión externa.
 - Obstrucción residual después del tratamiento de un tumor intraluminal mediante terapia termal multimodal.
 - Tumor mixto (intraluminal y extraluminal).
 - Perdida de soporte por destrucción del cartílago.
 - Fistula traqueoesofágica maligna.
-

Patología benigna:

- Estenosis benigna compleja o de más de 4 cm de longitud.
 - Estenosis benignas en pacientes inoperables.
 - Estenosis postrasplante.
 - En traqueomalacia, prueba con *stent* previa a traqueobroncoplastia.
 - Fistula traqueoesofágica benigna.
-

Existen pocas contraindicaciones absolutas al uso de *stents* en las vías aéreas. En general, deben evitarse cuando el pulmón distal a la obstrucción no es viable. [24,32]

Un teórico *stent* ideal cumpliría las siguientes características: ser biocompatible y estable, poseer la suficiente fuerza para mantener la luz abierta, estar disponible en

todos los tamaños, que no migre, que sea fácil de implantar y de retirar, que suponga una barrera frente al crecimiento del tumor y ser flexible para adaptarse a la anatomía. [24]

Dependiendo del material en el que estén construidos podemos clasificar a los *stents* traqueobronquiales en *stents* de silicona, *stents* metálicos y *stents* híbridos. Cada tipo tiene sus ventajas, inconvenientes y posibles complicaciones; por lo que la selección debe realizarse en base a la patología, anatomía y situación clínica. [24–26] Los *stents* de silicona son los que menos presión ejercen sobre la tráquea, lo que puede explicar la facilidad con la que migran. Los *stents* metálicos cubiertos ejercen una tensión significativamente menor que los *stents* descubiertos, al mismo tiempo que mantienen un fuerte contacto sobre la tráquea, lo que pude reducir la formación de necrosis de la mucosa y de fistulas. [188]

Existe mucha controversia en torno al uso de *stents* en la vía aérea, sobre todo al uso de *stents* metálicos. En 2003 Zakaluzny *et al* publicaron el primer informe centrado en las complicaciones de los *stents* traqueobronquiales y su manejo. Observaron que las complicaciones son más frecuentes cuando se usan en la patología benigna, sobre todo a largo plazo, por ello no recomiendan su uso como primera opción en la patología benigna. [26] Folch y Keyes creen que la oposición, por parte de algunos profesionales, al uso de *stents* traqueobronquiales puede tener un componente dogmático y deberse a malas experiencias al usar *stents* en el pasado o a ideas inculcadas por sus mentores. Por ello, hacen hincapié en la necesidad de analizar objetivamente cada caso y las distintas opciones posibles, atendiendo a la evidencia que existe sobre materiales e ingeniería de los *stents*. [24]

Hay situaciones en las cuales es necesario el uso de un *stent* de manera temporal. Algunas situaciones en las que se implanta un *stent* para un tiempo después retirarlo son: el uso de *stents* en el diagnóstico de la traqueobroncomalacia, tumores que responden al tratamiento desapareciendo la obstrucción que causan, o el tratamiento de dehiscencias en trasplantes pulmonares. [24] En el caso de las estenosis bronquiales posttuberculosis, Eom *et al* afirman que la retirada de los *stents* de silicona implantados debe realizarse al menos 12 meses después de la implantación. [189]

3.3.1. Stents de silicona

Las siliconas son polímeros cuyo esqueleto está formado por enlaces repetidos de silicio y oxígeno ($-Si-O-Si-$), los átomos de silicio presentan, además, enlaces con distintos grupos, los cuales determinan el tipo de silicona. Las siliconas son biológicamente inertes, no tóxicas y no sufren degradación. [190]

Los *stents* de silicona son considerados el *gold standard* de los *stents* traqueobronquiales. [37,191] Estos *stents* tienen una larga historia de seguridad, son más baratos que otros tipos de *stent*, son bien tolerados, resisten la compresión y pueden ser fácilmente modificados cortando partes de él. Requieren de broncoscopia rígida para su implantación. Existen múltiples tamaños y conformaciones para adaptarse a distintas partes del árbol traqueobronquial. Los más comunes son los *stents* tubulares, el tubo en T de Montgomery y el *stent* en Y. El tubo en T de Montgomery fue uno de los primeros *stents* de silicona para la vía aérea. Está dotado de un brazo que se sitúa en una traqueostomía, permitiendo un fácil acceso a la vía aérea y previniendo la migración. Los *stents* en Y permiten el soporte simultáneo de la tráquea y ambos bronquios. [24,31,32,192]

Su principal ventaja es que se pueden retirar. Entre las complicaciones que se pueden presentar están la obstrucción por acumulación de secreciones y la formación de tejido de granulación en los extremos. Los *stents* tubulares de silicona tienen, además, un alto riesgo de migración. Otra importante limitación es la necesidad de broncoscopia rígida para su implantación. [24,31,192]

Karush *et al* publicaron en 2017 la mayor serie hasta la fecha de implantaciones de *stents* de silicona en obstrucciones benignas. Las complicaciones que más frecuentemente requirieron de una reintervención fueron: acúmulo de moco (60%) y migración (28%). Los *stents* implantados en traqueomalacias puras migraron con mucha menos frecuencia que los usados en estenosis o en traqueomalacias combinadas con estenosis (3% frente a 34% y 25%, respectivamente). [193]

En un estudio en el que se trataron estenosis malignas con *stents* de silicona en Y, las complicaciones que se observaron fueron: crecimiento de tejido de granulación en los extremos del *stent* (13%), taponamiento por secreciones (8,7%), crecimiento tumoral en los extremos (4,3%) y migración (2,2%). [194]

3.3.2. Stents metálicos

Los *stents* metálicos pueden ser autoexpandibles o balón expandible. [24] Este tipo de *stent* son efectivos y seguros en obstrucciones malignas y en pacientes seleccionados con obstrucciones benignas, siendo una opción cuando no son candidatos al tratamiento quirúrgico. [37]

Los *stents* metálicos autoexpandibles son más sencillos de implantar que los *stents* de silicona, pueden ser implantados mediante broncoscopia flexible, bajo control fluoroscópico o combinado ambas técnicas. Por ello, la anestesia general no es imprescindible, pudiendo ser sustituida por anestesia local y sedación consciente. Estos *stents* permiten el transporte mucociliar, ya que están formados por una malla metálica, por lo que la mucosa no queda cubierta, además, en pocas semanas se produce la reepitelización del *stent*. Otra ventaja es que presentan una luz muy amplia en comparación con su diámetro externo. [30–32,37,192]

Con el uso de estos *stents* se consigue una rápida y significativa mejoría clínica. [28,30,31,195] El principal inconveniente de estos *stents* es que a largo plazo presentan importantes complicaciones, sobre todo en pacientes con patología benigna. Este problema se agrava por la dificultad o, incluso, la imposibilidad de retirar el *stent*; además puede impedir que en el futuro se pueda recurrir a una resección traqueal. Otro inconveniente es el mayor coste de estos dispositivos en comparación con los de silicona. [31,192]

Dentro de las complicaciones que pueden aparecer podemos encontrar la formación de tejido de granulación, que puede causar reestenosis del *stent* o estenosis en los extremos; la migración del *stent*, la fractura del *stent* debido a la fatiga del material con el que está construido, el acúmulo de secreciones, halitosis, infección, hemoptisis y fistula traqueoesofágica. [28,30,37] A nivel experimental han demostrado, tanto en un modelo *in vitro* como en un modelo animal, provocar una importante respuesta inflamatoria con un incremento de IL-8. Tanto la respuesta inflamatoria, como las lesiones observadas fueron mayores en *stents* de acero que en *stents* de nitinol. [66,67,69,71]

En el uso de *stents* metálicos en el tratamiento de complicaciones de las vías aéreas postrasplante, Gottlieb *et al* refirieron, como complicaciones tempranas, migración (3%) y taponamiento por secreciones (11%), y como complicaciones tardías

reestenosis (52%); observando mejoría clínica en el 80% de los pacientes. El 9% de los *stents* empleados en el estudio fueron *stents* metálicos cubiertos. [128]

Los *stents* metálicos desnudos son muy difíciles de retirar mediante un broncoscopio flexible y las complicaciones en la retirada son muy frecuentes. [35] Si no se puede retirar completamente se puede retirar fragmentado, usándose, a veces, láser para ello. [196] Puede llegar a ser necesario realizar una cirugía para poder retirar un *stent*, retirando el *stent* con parte de la tráquea y reconstruyéndola después. [34]

En los primeros años del siglo XXI, ante el creciente uso de *stents* metálicos autoexpandibles en las vías aéreas, varios autores publicaron las complicaciones que estaban observando debidas al uso de estos *stents* y en las conclusiones recalcan la necesidad de seleccionar cuidadosamente los pacientes en los que se emplearan estos dispositivos. [26,197,198]

Debido a las complicaciones que producen estos *stents* en pacientes con patología benigna, la dificultad o imposibilidad de retirarlos y que pueden impedir la aplicación futura de otros tratamientos (cirugías o implantación de un *stent* de silicona), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió en 2005 una notificación en la que recomendaban que en pacientes con patología benigna los *stents* metálicos se usarán solamente después de explorar todo el resto de opciones terapéuticas y no usarlos como terapia puente. [36] A pesar de que el uso de *stents* metálicos sólo debe considerarse cuando no hay otras opciones terapéuticas, [37] algunos autores defienden, a día de hoy, que los *stents* de nitinol son seguros y efectivos a largo plazo en pacientes con estenosis benignas. [41]

El Ultraflex stent (Boston Scientific, EE.UU) es un *stent* autoexpandible fabricado en nitinol trenzado, ofrece poca resistencia a la tos, al mismo tiempo que resiste la compresión. Del mismo modo que en otros *stents* autoexpandibles, es la fuerza radial la que previene la migración, no necesitando de ganchos para este fin, reduciéndose así el riesgo de perforación [24,37] Chung *et al* comunicaron una incidencia de fractura del Ultraflex del 12,2%, siendo la tortuosidad de la vía aérea un predictor independiente de la fractura. [33]

También se han desarrollado *stents* metálicos autoexpandibles con bucles en los extremos para poder ser recuperados. Zhou *et al* emplearon un *stent* de este tipo en pacientes con estenosis traqueobronquial, retirándolos a una mediana de 18 días

(12 – 42 días). Las complicaciones asociadas a la retirada que observaron fueron sangrado menor y fiebre; y las asociadas al *stent* fueron crecimiento de tejido de granulación 16,3%, migración (6,1%) y fallos en la expansión del *stent* (4,1%). Después de la retirada del *stent* realizaron un seguimiento durante una mediana de 27 meses, durante los cuales un 55% de los pacientes no sufrieron recurrencia de los síntomas, además los diámetros de las luces habían aumentado. [199]

Se ha planteado el uso de *stents* liberadores de fármacos en obstrucciones malignas con el fin de que el *stent*, además de su efecto mecánico, proporcione un tratamiento farmacológico local. Mientras que en las obstrucciones benignas podrían reducir la posibilidad de reestenosis debida al sobrecrecimiento. [25,69] Se han realizado estudios en animal de experimentación con *stents* metálicos liberadores de paclitaxel y con *stents* biodegradables cargados con cisplatino y mitomicina. [69,200–202] En un estudio en el que se implantaron *stents* liberadores de paclitaxel en un grupo de cuatro perros y *stents* sin fármaco en otro grupo de cuatro animales, se observó una menor formación de tejido de granulación el grupo con el *stent* de paclitaxel. [200] Sin embargo, en el estudio realizado en conejos por Serrano *et al*, los *stents* liberadores de paclitaxel ocasionaron importantes lesiones, con destrucción de todas las capas de la tráquea. [69] También se ha probado en animal de experimentación, con el mismo fin que el planteado para los *stents* liberadores de fármaco, un *stent* para la vía aérea radiactivo, el cual estaba cargado con yodo radiactivo (¹²⁵I). [203]

3.3.3. Stents metálicos cubiertos

Los *stents* metálicos totalmente cubiertos se comercializan desde la notificación emitida por la FDA. Estos dispositivos, como los *stents* metálicos desnudos, pueden ser implantados a través de un broncoscopio flexible o del tubo endotraqueal bajo visión fluoroscópica, ventaja que se combina con la posibilidad de ser retirados de los *stents* de silicona, sin embargo, también presentan complicaciones de ambos tipos de *stents*, como la migración, formación de tejido de granulación, la infección y la fractura del *stent*. [31,204]

Los *stents* cubiertos pueden emplearse en obstrucciones malignas para prevenir el crecimiento intraluminal del tumor, [37] por otro lado, estos *stents* pueden ser fácilmente retirados mediante un broncoscopio flexible. [35] A pesar de ello, la

formación de tejido de granulación en los extremos puede dificultar su retirada. Chen *et al* concluyeron que, en las estenosis posintubación, el tiempo óptimo que debe estar el *stent* implantado es de 4 – 8 meses. En este mismo estudio, las complicaciones que observaron fueron: formación de tejido de granulación (86%), migración (10%), halitosis (29%) y taponamiento por secreciones (5%). [205] El grupo de Bi retira los *stents* metálicos cubiertos por vía oral bajo guía fluoroscópica y anestesia local. En su estudio, los motivos de la retirada de los *stents* fueron: retirada programada (52,6%), tejido de granulación (19,7%), intolerancia al *stent* (7,9%), expansión inadecuada o deformación (6,6%), migración (6,6%) y fractura del *stent* (1,3%); además retiraron 4 *stents* metálicos desnudos que habían estado implantados una media de $8,7 \pm 3,2$ días. Tuvieron complicaciones en el 23% de las retiradas de *stent*, las cuales fueron reestenosis (12,2%), fractura (6,8%), disnea que requiere ventilación mecánica (2,7%) y la muerte de un paciente debida a sangrado masivo (1,4%). [206]

En el estudio realizado por Xiong *et al*, en el cual se implantaron 59 *stents* cubiertos y 72 *stents* no cubiertos en 116 pacientes, se observó que los *stents* cubiertos presentaban una mayor incidencia de formación de tejido de granulación, retención de secreciones y reestenosis que los *stents* metálicos descubiertos. [41]

La versión cubierta de Ultraflex stent (Boston Scientific, EE.UU) está cubierta por poliuretano, excepto en los 5 mm de en cada extremo con el fin de prevenir la migración. Esta característica puede permitir la reepitelización de los extremos o el sobrecrecimiento del tumor dificultando la retirada del *stent*. [24,25] Este *stent* puede ser retirado de manera segura en pacientes con patología benigna. [207] En el estudio realizado por Gaafar *et al* en pacientes con obstrucción maligna se observó una mejoría inmediata en todos los pacientes. Entre las complicaciones observadas encontraron formación de tejido de granulación en el 58,3% de los casos y retención de secreciones en el 33,3%, mientras que la migración del *stents* sólo se observó en uno de los doce pacientes tratados. [208]

El Silmet stent (Novatech, Francia) es un *stent* metálico autoexpandible de tercera generación completamente cubierto. Fortin *et al* comunicaron una tasa de aparición de tejido de granulación del 7,5% y una tasa de migración del 32,5%. El 90% (50% debido a complicaciones y 43,3% de forma electiva) de los *stents* se retiraron con éxito. [40] Las complicaciones asociadas a este modelo de *stent* descritas por Marchese *et al* fueron: sobrecrecimiento tumoral (15%), migración (7,5%), infección

(5,7%), formación de tejido de granulación (3,8% y obstrucción por secreciones (3,8%). [191]

El grupo de Dahlqvist evaluó el *stent* Micro-Tech® FC-SEMS (Nanjing Co., Republica de Corea). Este es un *stent* de nitinol cubierto completamente por la cara interna por una membrana de silicona. Las complicaciones que observaron fueron: formación de tejido de granulación (35%), migración (30%) y retención de secreciones (15%). Se retiró el 55% de los *stents* debido a complicaciones. La retirada de los *stents* se pudo realizar fácilmente a través de un broncoscopio rígido sin observar daños en la mucosa ni sangrado. [39]

El Polyflex stent (Boston Scientific, EE.UU) no es un *stent* metálico cubierto. Es un *stent* autoexpandible construido por un monofilamento de poliéster tejido con una membrana interna de silicona. En la serie publicada por Gildea *et al*, en la cual se usaron 16 *stents* de este modelo en doce pacientes, la tasa de complicaciones fue del 75%, siendo la más frecuente la migración, seguido de la obstrucción por secreciones, además en un caso se produjo la rotura de la membrana y su expectoración. [130]

También existen *stents* metálicos cubiertos con forma de Y. Madan *et al* evaluaron un *stent* de este tipo, las complicaciones que describieron fueron: acumulo de secreciones (31,6%), tejido de granulación (21,1%) y fractura del *stent* en un paciente. [209]

3.4. *Stents* biodegradables

Los *stents* biodegradables son descritos por Colombo y Karvouni con la frase «*Fulfilling the mission and stepping away*», [210] mientras que Waksman lo hace con la frase: «*They do their job and disappear*». [42]

Al menos en las arterias coronarias, la función de los *stents* es temporal limitándose a la intervención y poco tiempo después, únicamente mientras se produce la cicatrización y la reendotelización. Después de que ocurran estos procesos, no se ha demostrado que los *stents* aporten ninguna ventaja, por el contrario, podrían ser fuente de inflamación crónica y trombosis. Los *stents* biodegradables desaparecen después de cumplir su función, dejando el vaso curado sin un cuerpo extraño que ocasione complicaciones tardías. [42]

3.4.1. Materiales

Los *stents* biodegradables pueden estar construidos por dos tipos de materiales: los polímeros biodegradables y los metales corrosibles. [42]

3.4.1.1. Polímeros biodegradables

Los términos biodegradable, biorreabsorbible, bioerosionable y bioabsorbible son frecuentemente aplicados indistintamente a los polímeros sintéticos que se descomponen, sin embargo, existen diferencias en las definiciones de cada uno de ellos (tabla 2). [211]

Tabla 2. Terminología y definiciones respecto a la descomposición de polímeros sintéticos.

Bosworth *et al* [211].

Término	Definición
Biodegradable:	Polímeros que sufren degradación macromolecular con dispersión <i>in vivo</i> , pero sin prueba de su eliminación.
Biorreabsorbible:	Polímeros que se degradan <i>in vivo</i> y son reabsorvidos por el metabolismo natural para su eliminación total.
Bioabsorbible:	Polímeros que se disuelven en presencia de fluidos corporales sin escisión de cadenas ni cambios en la masa molecular.
Bioerosionable:	Polímeros que experimentan degradación en la superficie del material.

Los polímeros son macromoléculas formadas por muchas moléculas pequeñas llamadas monómeros. Los monómeros se pueden unir formando estructuras lineales, ramificadas o reticuladas. Un polímero puede estar constituido por la repetición de un mismo monómero (homopolímero) o por dos o más monómeros (copolímero). Pueden existir en forma de material amorf o cristalino, la mayoría de los polímeros contienen regiones amorfas y cristalinas. Cuanto mayor proporción de material cristalino contenga un polímero, más fuerte será. Los polímeros con estructura C-C son muy resistentes a la degradación, mientras que la presencia de enlaces ésteres, anhídridos o aminas, entre otros, los hacen susceptibles a la degradación. La biodegradación de la mayoría de los polímeros se produce por la rotura de los enlaces por acción hidrolítica o enzimática. Los polímeros degradados por hidrólisis presentan menor

variabilidad en la velocidad de degradación, por lo que son preferidos sobre los que se degradan por acción enzimática. [212]

Los polímeros son radiolúcidos, por lo que hay que añadir marcas radiopacas a los *stents* fabricados con polímeros para poder observarlos mediante rayos X. También se han descrito varias técnicas para añadir radioopacidad a estos materiales. Nuutinen *et al* evaluaron varios métodos para cargar un copolímero de PLA con BaSO₄, sin encontrar cambios en el comportamiento de las fibras durante la degradación. [213] El grupo de Ang *et al* evaluó compuestos consistentes en PLLA nanorrellenos de BaSO₄, lo que mejoraba las propiedades mecánicas y la radiopacidad. [214] Tian *et al* describieron la infusión de polidioxanona con nanopartículas de oro con el fin de otorgarle radioopacidad. [215]

Además de en la construcción de *stents* biodegradables, los polímeros biodegradables son usados en la cobertura de *stents* liberadores de fármacos, con el fin de controlar la liberación de los fármacos. Los *stents* liberadores de fármacos basados en polímeros biodegradables son más seguros, con los datos actuales, que los *stents* que emplean polímeros permanentes para la liberación de fármacos. [216]

En la fabricación de *stents* biodegradables se han empleado polímeros basados en el ácido láctico y el ácido glicólico, la policaprolactona y la polidioxanona.

Polímeros basados en el ácido láctico y el ácido glicólico

Existen varios polímeros basados en el ácido láctico y el ácido glicólico. Estos polímeros se degradan por hidrolisis produciendo ácido láctico y ácido glicólico, por lo que no son tóxicos ni inmunogénicos. [212]

- *Ácido poliglicólico (PGA)*: El ácido poliglicólico es un poliéster semicristalino. Su degradación es rápida, en la cual se produce ácido glicólico, que puede ser excretado con la orina o entrar en el ciclo de Krebs produciendo CO₂ y agua. (figura 2). [212]

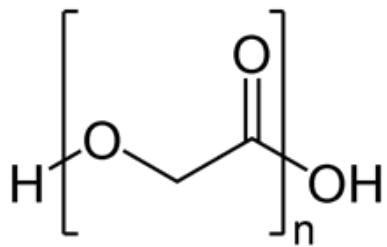


Figura 2. Estructura del ácido poliglicólico (PGA).

Imagen bajo dominio público (CC0), autor: todd903.
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PGA.png>

- **Ácido poliláctico:** El ácido poliláctico (PLA) es el polímero biodegradable más usado en medicina (figura 3). Existen dos isómeros del ácido láctico: el isómero levógiro (ácido L-láctico) y el isómero dextrógiro (ácido D-láctico). La polimerización de cada uno de los isómeros forma respectivamente ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poli-D-láctico (PDLA). A la copolimerización de ambos isómeros se le llama ácido poli-D,L-láctico (PDLLA). El PLLA y el PDLA tienen propiedades fisicoquímicas semejantes, mientras que las del PDLLA racémico son diferentes. El principal mecanismo de degradación es la hidrolisis de los enlaces éster. Los grupos metilo confieren hidrofobicidad a la molécula aportando resistencia a la hidrólisis. La degradación produce monómeros y oligomeros de ácido láctico que difunden y son metabolizados intracelularmente en CO₂ y agua. Su vida media es de 30 semanas, pudiéndose modificar la cinética de degradación determinando la composición molecular y la arquitectura del dispositivo. La degradación se ve acelerada en un medio ácido. También puede producirse degradación enzimática por parte de enzimas bacterianas o de células (neutrófilos, macrófagos y fibroblastos). [212,217]

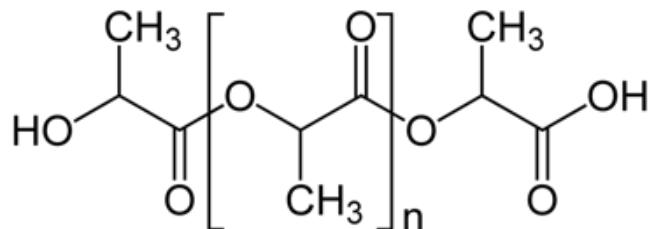


Figura 3. Estructura del ácido poliláctico (PLA).

Imagen bajo dominio público (CC0) (modificada), autor: Jü.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Polylactide_synthesis_v.1.png

- *Poli(láctico-coglicólico) (PLGA)*: Es un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (figura 4). Existen diferentes copolímeros con diferente proporción de cada polímero. Dependiendo de a partir de que polímero se sintetiza y de la proporción de cada monómero puede ser semicristalino o amorfio la tasa de degradación será diferente. Una mayor concentración de ácido glicólico aumenta la degradación debido a la mayor hidrofilia que aporta, una proporción de ácido láctico y ácido, siendo de 1 – 2 meses cuando la proporción es de 50:50 y aumentando hasta los 5 – 6 meses cuando se reduce al 15%. [212]

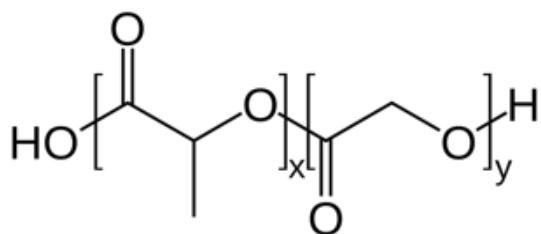


Figura 4. Estructura del Poli(láctico-coglicólico) (PLGA).

Imagen bajo dominio público (CC0), autor: Fvasconcellos.
<https://en.wikipedia.org/wiki/PLGA#/media/File:PLGA.svg>

Policaprolactona (PCL)

La policaprolactona es un polímero semicristalino formado por la polimerización de la caprolactona (figura 5). Es un material biocompatible y no tóxico. Este polímero se degrada más lentamente que el PLA, tardando meses o incluso años. La degradación se produce por la hidrolisis de los enlaces éster. No sufre degradación por parte de enzimas humanas o animales, pero si que puede ser degradada por microorganismos. [218,219]

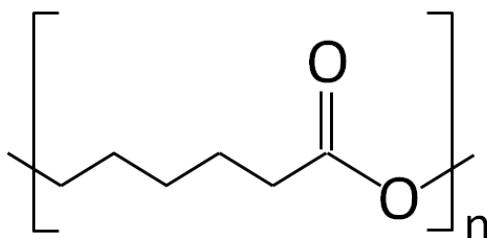


Figura 5. Estructura de la policaprolactona (PCL).

Imagen bajo dominio público (CC0), autor: Sbyrnes321.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Polycaprolactone_structure.png

Polidioxanona

La polidioxanona es un polímero sintético semicristalino formado por la polimerización de p-dioxanona. También es conocida como PDS®, poli-p-dioxanona, PDX o PDDX. El primer uso médico que tuvo este polímero fue como material de sutura en ginecología, comercializado en 1981 por Ethicon. Se considera que la polidioxanona es no ni antigénica ni pirogénica

La presencia de un enlace éter y un grupo $-\text{CH}_2-$ (figura 6), le confieren una mayor flexibilidad respecto al ácido poliláctico y al ácido poliglicólico. La degradación se produce por hidrólisis, fundamentalmente de los enlaces éster. La menor concentración de grupos éster, en comparación con otros polímeros, hace que la hidrólisis sea más lenta. La acidez del medio acelera la hidrolisis. Al degradarse se descompone en moléculas de bajo peso molecular, como el glicoxilato, que pueden ser excretadas por orina, o que pueden ser metabolizados completamente, vía ciclo de Krebs produciendo agua y CO_2 .

La hidrólisis se produce en dos etapas, primero se produce más rápidamente en las regiones amorfas y a continuación, cuando las regiones amorfas se han eliminado se produce la degradación en las regiones cristalinas. La sutura de polidioxanona puede ser completamente reabsorbida en seis meses sin una reacción a cuerpo extraño significativa. [220–224]

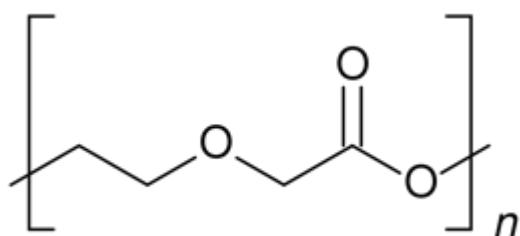


Figura 6. Estructura de la polidioxanona.

Imagen bajo dominio público (CC0), autor: Mykhal.
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Polyparadioxanone.svg>

3.4.1.2. Metales corrosibles

La biocompatibilidad de los *stents* metálicos biodegradables dependerá de la tolerancia de los tejidos a los metales que se liberarán durante la corrosión, por ello los metales idóneos para la fabricación de estos dispositivos serán aquellos que fisiológicamente están presentes en el organismo en unas concentraciones tisulares elevadas. [42]

La degradación de los metales biodegradables en el organismo se produce a través de reacciones anódicas y catódicas. Generalmente ocurre por la corrosión del metal, convirtiéndose en iones más estables. [225]

Existen aleaciones biodegradables basadas en magnesio, hierro y zinc.

El magnesio presenta una alta biocompatibilidad, baja trombogenicidad y el límite de toxicidad (375 – 500 mg) es elevado al ser un oligoelemento esencial, no superando el magnesio liberado durante la corrosión las recomendaciones de ingesta de este metal. La corrosión del magnesio se produce en un medio acuoso produciendo hidróxido de magnesio y gas de hidrogeno. Su degradación es muy rápida produciéndose un deterioro temprano del *stent*. [226,227]

El hierro también es un micronutriente por lo que no debería causar problemas de toxicidad. La degradación se produce por la formación de iones OH⁻ y Fe²⁺, oxidándose los iones Fe²⁺. Los principales problemas encontrados en *stents* construidos con este material es el largo periodo de degradación, siendo su tasa de degradación considerablemente más lenta que la tasa de curación de los tejidos, y que al degradarse producen gran cantidad de productos de óxido de hierro que podrían no metabolizarse de manera segura. [225,226]

El zinc es un metal muy abundante en el organismo, con importantes funciones en la proliferación celular, sistema inmune, sistema nervioso, además de ser cofactor de varias enzimas. Su límite toxico es de 100 – 150 mg por día. Su potencial de corrosión es intermedio entre el hierro y el magnesio, siendo la tasa de degradación de las aleaciones basadas en zinc 1/4 más lenta que la del magnesio puro. [225,226]

3.4.2. Stents biodegradables en otros territorios

En el ámbito coronario existe una gran variedad de *stents* biodegradables en distintos estados de evaluación clínico. Entre estos *stents* hay modelos construidos con polímeros biodegradables y con aleaciones de magnesio; varios de estos *stents* son, además, liberadores de fármacos. [228] En 2017 había cuatro *stents* coronarios que habían obtenido el marcado CE. Absorb BVS (Abbott Vascular, EE.UU) es un *stent* de PLLA con una cubierta de PDLLA amorfo, la cual contiene y libera everolimus. DESolve es el *stent* de Elixir Medical (EE.UU), también está fabricado en PLLA y su revestimiento es un polímero basado en el ácido poliláctico que contiene novolimus. Magmaris es un *stent* fabricado por Biotronik AG (Suiza), está construido por una aleación de magnesio y tiene un recubrimiento de PLLA que libera sirolimus. ART pure (ART, Francia) es un *stent* de PDLLA sin recubrimiento liberador de fármacos. [229]

La uretra es, posiblemente uno de los primeros territorios no vasculares donde se estudió un *stent* biodegradable, habiéndose publicado en 1993 un estudio acerca de un *stent* uretral de PLLA. [230] Se ha estudiado en modelo animal un *stent* de polidioxanona cuyos resultados mostraban a las 12 semanas una reacción inflamatoria aceptable con un incremento del tejido de granulación sin ocasionar obstrucción. [231] También ha sido estudiado en rata un *stent* de PLLA liberador de sirolimus, el cual previno la formación de tejido de granulación. [232]

El *stent* esofágico BD-STENT (ELLA-CS, República Checa) es un *stent* biodegradable de polidioxanona indicado para el manejo de las estenosis esofágicas benignas. [233] En un estudio prospectivo realizado en dos centros europeos se implantó este *stent* en 21 pacientes. Se produjo la migración del *stent* en 2 pacientes y en el resto estaba fragmentado a los 3 meses, no se observaron complicaciones mayores. Las puntuaciones de disfagia mejoraron, estando el 45% de los pacientes libres de disfagia al finalizar el seguimiento. [72] En un estudio en el que se estudiaron las fuerza radiales y axiales de diferentes *stents* esofágicos autoexpandibles, este *stent* mostró una curva comparable a los *stents* de nitinol. Su fuerza radial es relativamente baja (< 10 N), después de estar incubados en solución salina durante 4 semanas su fuerza radial aumentó ligeramente, disminuyendo a las 8 semanas. A partir de las 8 semanas se producía la fractura de los *stents*. [234] Este *stent* también se ha usado en estenosis malignas, aunque presentó problemas para adaptarse a la variabilidad anatómica de este tipo de estenosis. [235]

El mismo *stent* se ha empleado en el tratamiento de estenosis gastrointestinales refractarias causadas por la enfermedad de Crohn. [73] El equipo de Rejchrt usaron un *stent* biodegradable de polidioxanona en 11 casos de enfermedad de Crohn. Excepto en uno, en todos los pacientes se consiguió una rápida mejoría clínica y alivio de los síntomas. En tres casos se produjo una migración temprana del *stent*, y en un caso se produjo obstrucción intermitente debido a su mala posición y tras su recolocación migró. En el resto de los pacientes, el tiempo medio de degradación fue de cuatro meses. [74] También han sido empleado en el tratamiento de estenosis y fistulas posquirúrgicas colorrectales. [75,76]

Las vías biliares son un territorio donde el uso de los *stents* biodegradables es prometedor. El *stent* biliar de polidioxanona fabricado por ELLA-CS (República Checa) fue estudiado en un modelo porcino ocasionando una reacción inflamatoria leve – moderada y sin causar complicaciones, la degradación completa se produjo en 13 – 20 semanas. [236] El grupo de Siiki ha implantado, vía endoscópica, este mismo *stent* de polidioxanona en estenosis benignas de colédoco y conducto cístico de trece pacientes. Los resultados a corto y largo plazo fueron satisfactorios, confirmándose la seguridad, la viabilidad clínica y la permeabilidad en un seguimiento de hasta dos años. [77–79] En 2016 se publicó un estudio realizado entre 2007 y 2014 en diez instituciones de Europa y Sudamérica, en el que se trataron con el *stent* biliar de ELLA-CS, por vía percutánea, estenosis biliares benignas en 107 pacientes. El resultado inmediato fue óptimo en el 90% de los casos, y se produjo un 18% de reestenos. [80] En España se realizó entre 2014 y 2018 un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 159 pacientes en once hospitales diferentes. Las tasas de éxito técnico y clínico inmediato, así como de los parámetros bioquímicos, fueron del 100%. La permeabilidad a los 12 meses fue del 86,7% y a los 60 meses del 78,9%. En el 26,6% de los pacientes se produjo reestenosis y no se observaron complicaciones importantes. [81] También se han usado *stents* de polidioxanona en la prevención de complicaciones anastomóticas de los conductos biliares en trasplante hepático. [237]

Un grupo finés ha desarrollado un *stent* biodegradable radiopaco de ácido poliláctico y sulfato de bario, para su uso en estenosis pancreáticas. Ha sido evaluado en animal de experimentación en el páncreas (rata y cerdo) y en el conducto cístico, después de una colecistectomía (cerdo). También ha sido probado en pacientes humanos sometidos a pancreaticoduodenectomías, demostrando una buena tolerancia. [213,238–241]

3.4.3. Stents biodegradables en la vía aérea

Ya en 1998 se estudió un *stent* traqueal en espirar fabricado en ácido poli-L-láctico; se implantó en nueve conejos y se comparó con un *stent* de silicona implantado en el mismo número de animales. Los *stents* fueron implantados a través de una incisión, de 2/3 de la circunferencia traqueal, entre dos anillos traqueales, y fijados con una sutura no absorbible. Todos los animales sobrevivieron al tiempo programado sin complicaciones. Dos animales de cada grupo presentaban estridor inducido con la excitación. En el grupo con *stents* de silicona, en dos animales observaron material obstructivo en el interior del *stent* e hiperplasia en los extremos. Se produjo la ulceración del epitelio debajo del *stent*. En el grupo con *stent* biodegradable, este se había degradado completamente a los 10 meses (salvo la porción fijada), en la zona que el *stent* había comprimido la tráquea se había producido la ulceración de la mucosa, a los seis meses el epitelio ciliado era comparable al epitelio normal. [43]

Roeby *et al* diseñaron un *stent* de PGLA con una forma que describieron como «*finger like*». Se estudiaron en conejos sometidos a traqueoplastias en los que se injertó un parche anterior de fascia lata, los *stents* fueron implantados durante la cirugía a través del defecto traqueal. En el grupo control se produjo un 23% de bajas, la tasa de estridor fue del 38% y un promedio de estenosis del 23%; mientras que en el grupo con *stent* estos datos fueron, respectivamente, 17%, 17% y 34%. [44]

Un *stent* trenzado de PLLA fue comparado con un *stent* de silicona en un estudio realizado en conejos. Los *stents* fueron implantados a través de una incisión entre dos anillos traqueales, de dos tercios de la circunferencia y fijados con la misma sutura de polipropileno que cerraba la traqueostomía. El 37,5% ($n = 3$) de los animales del grupo con *stents* de silicona murieron en las primeras cuatro semanas debido a la obstrucción del *stent* por secreciones, mientras que un animal del grupo con *stent* de PLLA murió por anorexia. Los *stents* habían desaparecido a las cuatro semanas. La mucosa de los animales con *stent* de silicona sufrió una regresión de las células ciliadas, por el contrario, en el grupo con *stent* biodegradable, el epitelio estaba conservado en los orificios de la malla del *stent*. [45]

La policaprolactona también ha sido estudiada para su uso en *stents* para las vías aéreas. Un *stent* de este material fue implantado en la tráquea de 6 conejos. Para su implantación se realizó bajo visión directa a través de una incisión longitudinal que

abarcaba 6 anillos traqueales. Todos los animales sobrevivieron al periodo del estudio. Las complicaciones que se observaron fueron migración en un animal y acumulo de secreciones en dos animales. El epitelio ciliado se mantuvo intacto, pero se observó la infiltración leucocitaria de la submucosa. La degradación del *stent* fue mínima al final del tiempo de supervivencia de 33 semanas, no observándose la fragmentación del *stent* en ningún caso. [46]

Un *stent* en espiral de PLGA y polisopreno fue estudiado por el grupo de Schopf en animal de experimentación (conejo). Los *stents* se implantaron a través de una incisión longitudinal de la tráquea. Ningún animal murió durante el estudio. Los animales implantados mostraron significativamente más estridor, agitación y uso de los músculos respiratorios accesorios que el grupo control. También fue necesario realizar broncoscopias de emergencia debido acumulación de secreciones (en todos los animales implantados), granulomas, rotación del *stent*, secreción purulenta y sangrado leve. El daño histológico fue significativamente mayor en el grupo con *stent*. [47]

Novotny *et al* estudiaron un *stent* de polidioxanona fabricado por ELLA-CS (República Checa) en 25 conejos. Los *stents* fueron implantados por vía oral bajo guía fluoroscópica y los animales se dividieron en cinco grupos con distintos tiempos de supervivencia (3, 4, 5, 10 y 15 semanas). Durante el seguimiento clínico no se produjo ninguna baja. Clínicamente, observaron un leve diestrés respiratorio (estridor y secreción nasal mucopurulenta) durante las primeras dos semanas; los síntomas respiratorios fueron reduciéndose después. Histológicamente, desde la implantación la respuesta inflamatoria aumentó hasta alcanzar su máximo a las 5 semanas, reduciéndose después. A las diez semanas de la implantación observaron la degradación completa del *stent*. [48] Este mismo *stent* fue evaluado en un modelo de estenosis realizado en conejos. Para crear el modelo anastomótico, introdujeron, a través de una incisión trasversal realizada en la parte craneal de la tráquea, un cepillo de nailon, con el que rasparon la mucosa. Siete días después de la intervención, reincidían la incisión para realizar la implantación del *stent* a través de esta. En el grupo control (sin *stent*) todos los animales fueron sacrificados 11,5 días después del raspado debido a insuficiencia respiratoria. En el grupo con *stent*, se mantuvo la permeabilidad durante los 28 días de supervivencia. Histológicamente, en el grupo de estudio el epitelio parecía casi normal, y la hiperplasia y tejido de granulación inflamatorio eran menores que en el grupo control. [49]

Un *stent* fabricado con un monofilamento de polidioxanona por la compañía TaeWoong Medical Co. (República de Corea) fue estudiado en un modelo de traqueomalacia en conejo. El modelo de traqueomalacia se creó resecando dos centímetros de la cara anterior de los cartílagos traqueales. Los *stents* se implantaron por guía endoscópica y la expansión de los *stents* se realizó mediante dilatación con balón. En animales en los que no se realizó el modelo de traqueomalacia, los *stents* habían desaparecido completamente a las 12 semanas sin ocasionar obstrucciones por la fragmentación del *stent* y los cambios en la mucosa se revirtieron después de la degradación. En los modelos de traqueomalacia, la supervivencia de los animales con *stents* fue significativamente superior al grupo control; la degradación y formación de tejido de granulación se observó a las siete semanas provocando el colapso y muerte del animal. [50]

También han sido estudiados *stents* traqueales biodegradables liberadores de fármacos. Un *stent* fabricado con un copolímero (PLLA-PCL) liberador de mitomicina C fue comparado con un *stent* de silicona y con el mismo *stent* biodegradable en dos conformaciones diferentes. Los *stents* fueron implantados a través de una incisión longitudinal. El *stent* con mitomicina C fue el que menor estenosis y acumulo de secreciones causó. [202] Chao *et al* estudiaron un *stent* de policaprolactona con un recubrimiento de PLGA liberador de cisplatino en 15 conejos. Las implantaciones se realizaron a través de una incisión longitudinal de la tráquea. Al finalizar las cinco semanas de seguimiento, ningún animal murió ni presentó complicaciones respiratorias, tampoco se observó la fragmentación de ningún *stent*. Los cilios estaban conservados y se observó edema leve, congestión de la mucosa y una marcada infiltración leucocitaria. [201]

Por otro lado, se han realizado estudios sobre el uso de *stents* metálicos biodegradables en la tráquea. Aleaciones de magnesio y magnesio recubierto de polímeros han sido estudiados *in vitro*. [242,243] El grupo de Luffy estudió tres aleaciones distintas en un modelo de bypass traqueal en rata, mostrando una buena tolerancia de la tráquea al magnesio y una mínima respuesta de cuerpo extraño. [51] Xue *et al* estudiaron un *stent* fabricado con una aleación de magnesio en conejos, el cual no provocó una respuesta inflamatoria grave ni crecimiento de tejido de granulación. [52]

En pacientes adultos, el primer uso de un *stent* traqueobronquial del que tengamos constancia, fue en el tratamiento de estenosis bronquiales postrasplante.

Entre 2006 y 2010 se implantaron veinte *stents* biodegradables de polidioxanona fabricados por ELLA-CS (República Checa) en 6 pacientes con estenosis postrasplante. Los *stents* consiguieron una mejoría inicial en todos los casos, pero en cuatro pacientes fue necesario implantar *stents* consecutivos debido a la reobstrucción al degradarse el *stent*. En algunos pacientes se produjo la expectoración de fragmentos del *stent*, lo cual fue bien tolerado [53] En otro estudio, este mismo *stent* fue implantado en 10 pacientes que presentaban complicaciones de las vías aéreas derivadas de un trasplante pulmonar. La mejoría clínica y de la función pulmonar fue inmediata; y se consiguió la permeabilidad de la lesión después de un año de seguimiento en 9 de las 11 lesiones tratadas. Las complicaciones observadas fueron: un sangrado de la mucosa que requirió la retirada del *stent* cuatro días después de la implantación; en cuatro pacientes apareció estenosis intra-*stent*; y nueve pacientes desarrollaron tejido de granulación que requirió tratamiento con mitomicina. La degradación completa se observó después de una mediana de 141 días. [54] Fernandez-Bussy *et al* describen un caso de una paciente trasplantada con una estenosis combinada con malacia recidivante del bronquio intermedio. El tratamiento mediante coagulación de plasma argón y con un *stent* autoexpansible cubierto había fracasado. Se decidió el uso de un *stent* biodegradable de ELLA-CS (República Checa), tras lo cual, la malacia, la estenosis y la función respiratoria mejoraron. Se observó la degradación secuencial del *stent* durante seis meses de seguimiento. [55] Sin embargo, Gottlieb *et al* recomiendan un periodo de supervisión mayor de seis meses, en una serie de 46 pacientes observaron un tiempo de degradación medio de 4,5 meses, requiriendo la mayoría de los pacientes una broncoscopia de limpieza. La supervivencia un año después del trasplante fue del 93% y a los tres años del 81%. También observaron que después de la degradación, los casos de malacia recurrían. [244]

En una serie, se trató con *stents* traqueales de polidioxanona (ELLA-CS, República Checa) a cuatro pacientes adultos con estenosis benignas en la que el tratamiento quirúrgico no era posible. En total se implantaron seis *stents*, en todos los pacientes la disnea mejoró inmediatamente y no se registraron complicaciones graves. El único síntoma observado durante el seguimiento fue tos, la cual, en los pacientes que previamente habían sido tratados con un *stent* de silicona, era de menor intensidad. También se observó irritación leve de la mucosa, hiperplasia y retención de secreciones no purulentas. Un paciente, a los tres meses de la implantación tosió

fragmentos del *stent* durante 10 días, a pesar de que la disnea no empeoró, el paciente describió el episodio como «muy desagradable». Los autores creen que la hiperplasia que ocasionan los *stents* biodegradables puede contribuir a estabilizar la estenosis. [56] Se ha descrito una técnica para fijar este *stent* traqueal biodegradable y evitar su migración; para lo cual pasan hasta la luz traqueal, a través de un trocar percutáneo, una sutura que atrapan con unas pinzas endoscópicas y a través de otra punción la recuperan con un gancho percutáneo atraumático y fijan ambos cabos a la piel mediante un drenaje de silicona. [57]

En pacientes pediátricos, Vondrys *et al* publicaron en 2011 la primera experiencia en niños con el *stent* biodegradable de polidioxanona de ELLA-CS (República Checa). Cuatro niños con estenosis benignas (compresión por grandes vasos, traqueobroncomalacia y trasplante de tráquea) fueron tratados con este dispositivo. En todos los casos se produjo una mejoría del estrechamiento y no se produjeron muertes relacionadas con el *stent*. Se necesitaron implantaciones repetidas debido a la degradación de los *stents*. Después de doce meses de seguimiento, el estado clínico de los pacientes supervivientes era bueno. [58]

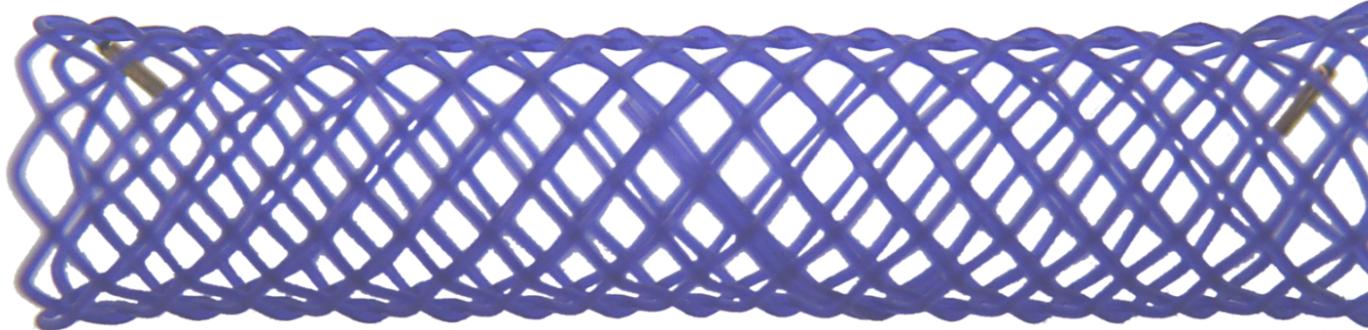
Antón-Pacheco *et al* publicaron su primera experiencia con este *stent* en un paciente pediátrico con una estenosis grave debida a complicaciones de una traqueoplastia deslizante. El *stent* fue bien tolerado, con leve formación de tejido de granulación. Se necesitó implantar tres *stents* más debido a la degradación. El estado clínico un año después era bueno. [59] En 2016 publicaron una serie de cuatro pacientes pediátricos. Las patologías tratadas fueron traqueomalacia, broncomalacia y estenosis traqueal difusa. La mejoría clínica se consiguió en todos los pacientes de manera inmediata, no se observaron complicaciones graves, únicamente presencia leve de tejido de tejido de granulación. En dos pacientes fue necesario implantar *stents* adicionales. Con un tiempo de seguimiento de 5 – 40 meses, todos los pacientes tenían una buena condición respiratoria. [60]

Di Dedda y Mirabile describen el uso del *stent* de polidioxanona de ELLA-CS (República Checa) en niño de tres meses con traqueomalacia severa. En la broncoscopia realizada a las 8 semanas posimplantación, observaron que el *stent* estaba casi degradado por lo que eliminaron los fragmentos. El paciente presentó ruidos respiratorios durante 6 meses, los cuales fueron desapareciendo. Desde los 13 meses de edad permanece asintomático y a los dos años de edad su estado clínico es muy bueno. [61] Zajac *et al* publicaron otros dos casos de pacientes pediátricos

con traqueobroncomalacia tratados con este *stent*. En un paciente se consiguió resolver los síntomas y se mantenía sin síntomas implantando nuevos *stents* cada 12 – 14 semanas. El otro paciente también tenía una buena condición general, pero después de implantar el tercer *stent*, los padres rechazaron continuar con el tratamiento. [62]

Dentro de una amplia serie de 100 niños tratados con *stents* traqueobronquiales, tres pacientes fueron tratados con un *stent* biodegradable de polidioxanona. Los resultados fueron insatisfactorios, en dos casos no fueron efectivos y en uno la estenosis persistía después de la implantación. Todos los casos presentaban condiciones clínicas muy graves y en dos de ellos habían fracasado previamente otros tipos de *stent*. [63] Sztanó *et al* tampoco obtuvieron buenos resultados con estos *stents*. Describen el tratamiento de tres niños con distintos tipos de malacia alcanzando una mejoría inicial en todos los casos. Sin embargo, la fragmentación de los *stents* produjo la obstrucción del bronquio derecho en un paciente, siendo necesaria una broncoscopia de urgencia; y la muerte de otro paciente debido a la obstrucción completa del bronquio principal izquierdo por tejido de granulación y fragmentos del *stent*. [64]

4. Hipótesis

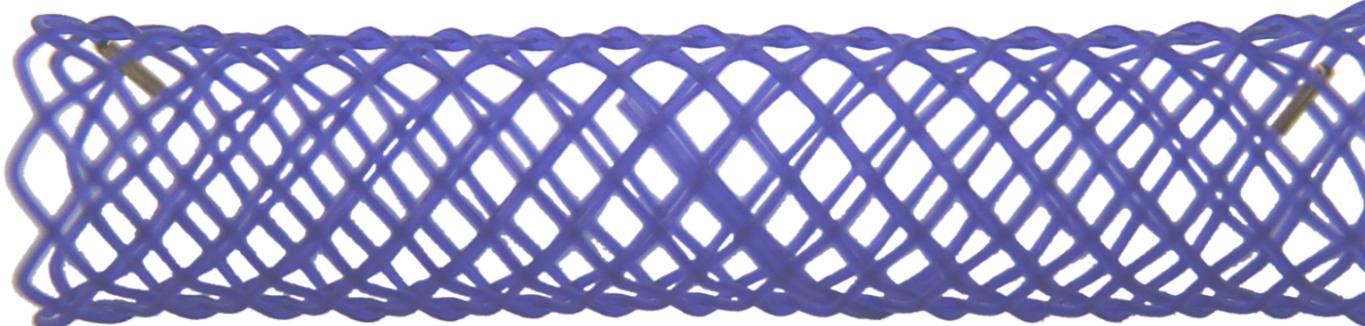


4. Hipótesis

Los *stents* biodegradables de polidioxanona provocan una respuesta en tejido traqueal debida a su presencia, fuerzas que ejercen y composición química. Además, el proceso de degradación de la polidioxanona interactúa también con el tejido debido a, entre otros factores, cambios químicos locales, liberación de productos de la degradación y fragmentación del *stent*.

- **Hipótesis nula:** No hay diferencias en la respuesta traqueal que dependan directamente del tiempo desde la implantación del *stent* o del estado de degradación del *stent*.
- **Hipótesis alternativa:** Hay diferencias en la respuesta traqueal que dependan directamente del tiempo desde la implantación del *stent* o del estado de degradación del *stent*.

5. Objetivos



5. Objetivos

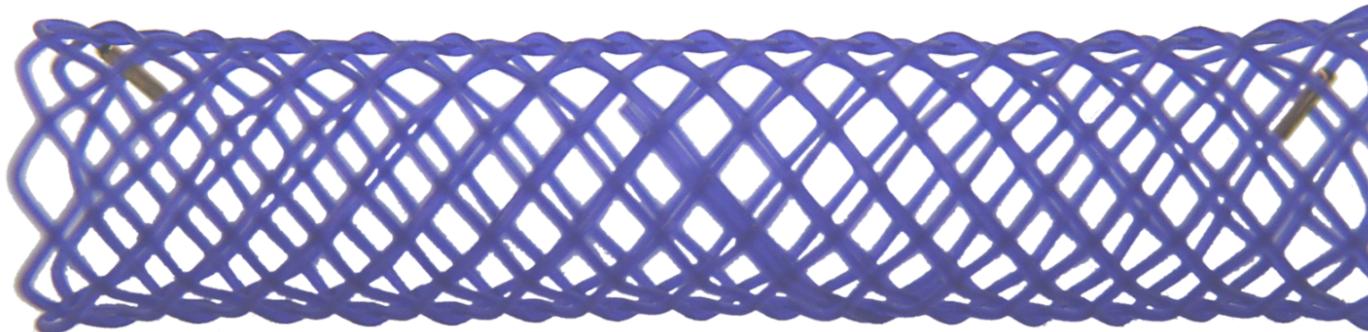
Objetivos generales:

- Adaptar la técnica de implantación percutánea de implantación de *stent* traqueal autoexpandible en animal de experimentación a las características del sistema de liberación del *stent* biodegradable de polidioxanona.
- Estudiar la interacción entre el *stent* biodegradable de polidioxanona con la tráquea del animal de experimentación a lo largo del tiempo y durante su degradación.

Objetivos específicos:

- Comparar la reactividad traqueal en función del tiempo transcurrido desde la implantación y de si se ha producido la degradación del *stent* mediante evaluación clínica, tomografía computarizada, traqueoscopia y estudio anatomopatológico macroscópico y microscópico.
- Determinar el momento en el que se produce la degradación del *stent*.
- Estudiar la correlación de las técnicas diagnósticas y los hallazgos histopatológicos.

6. Material y métodos



6. Material y métodos

6.1. Elección animal de experimentación

El estudio se realizó en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) de raza neozelandesa, todos ellos hembras adultas con un peso medio de $4,61 \pm 0,52$ Kg. Los animales fueron alojados en las instalaciones cunículas del Servicio de Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza. (Figuras 7 y 8)



Figura 7. *Oryctolagus cuniculus*. Raza neozelandesa.



Figura 8. Alojamiento de los animales de experimentación.

La elección de este modelo animal fue debida a la experiencia previa del Grupo de Investigación GITMI en el estudio de prótesis traqueales en conejo (Proyecto Ref 95/1214: «Implantación en el árbol traqueobronquial de una nueva prótesis metálica autoexpandible de desarrollo y experimentación propia. Estudio de las alteraciones macroscópicas e histomorfológicas en el animal de experimentación»; Proyecto FIS 08/1424: «Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal *in vivo* e *in vitro*»).

Un estudio previo, realizado por el Grupo de Investigación, determinó que la tráquea del conejo es semejante a la humana tanto a nivel anatómico como histológico. [66]

El conejo es un animal cuyo epitelio traqueal presenta una importante reactividad a los cuerpos extraños, lo cual, unido a la homogeneidad entre individuos, su facilidad de manejo y su bajo coste de adquisición y mantenimiento, hacen que se

trate de una especie ampliamente empleada en estudios realizados sobre las vías aéreas. [66,245–247]

Se emplearon animales provenientes del mismo lote y todos del mismo sexo con el fin de reducir la variabilidad entre individuos. Los animales habían completado su crecimiento cuando se realizaron los procedimientos para evitar que se modificará el tamaño de la tráquea mientras durará el experimento.

Todos los procedimientos realizados fueron previamente aprobados por la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza con el informe favorable número PI25/17 (Anexo 11.1). El personal que manipuló los animales está debidamente homologado para el ejercicio profesional en los centros de experimentación animal y otros fines científicos según la normativa vigente (Real Decreto 53/2013).

6.2. Elección *stent* estudiado

El objetivo del estudio es evaluar la reactividad traqueal inducida por un *stent* biodegradable. A nivel coronario se han comercializado con marcado CE *stents* biodegradables construidos con metales corrosibles (Magmaris[©], Biotronik, Suiza) y con polímeros (Absorb GT1[©], Abbot, EE.UU.; DESolve[©], Elixir, EE.UU; ART PBS[©], Terumo/ART, Francia; Fantom[©], REVA Medical, EE.UU.). [248] Sin embargo, el único *stent* biodegradable a nivel no vascular con marcado CE es la SX-ELLA Prótesis Esofágica Degradable BD, ELLA-CS, República Checa; que está fabricada en polidioxanona. Esta misma empresa fabrica además *stents* de polidioxanona a medida para su uso en vías aéreas [53–56,58–62,64] y biliares [77–81,249,250]. Este hecho, añadido a que el grupo de investigación tiene experiencia en el uso de la prótesis biodegradable a nivel biliar, [80,81] hizo que este *stent* fuera el seleccionado para el estudio.

La compañía ELLA-CS fabricó *stents* a medida de polidioxanona cilíndricos de 8 mm de diámetro y 30 mm de longitud. Los *stents* estaban fabricados con un único monofilamento de polidioxanona (3,5 EP) tejido. Como la polidioxanona es un material radiolucido, los *stents* disponían de una marca radiopaca de oro en cada extremo para poder ser visualizados mediante fluoroscopia. (Figura 9)

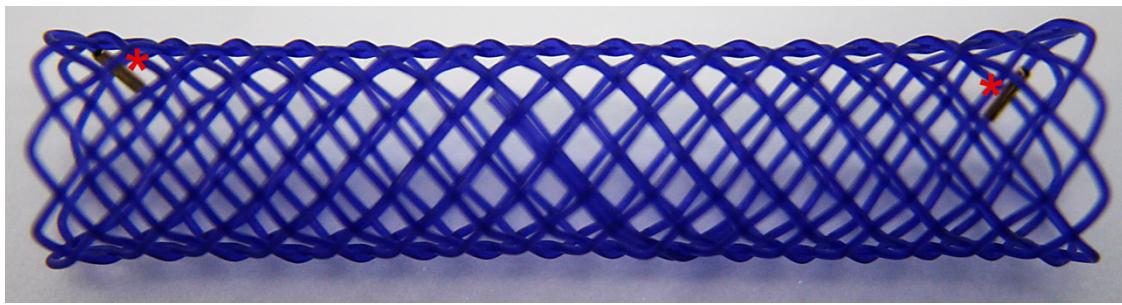


Figura 9. SX-ELLA Stent biodegradable DV. Los asteriscos señalan las marcas radiopacas.

Este *stent* es autoexpandible, pero si se mantiene comprimido en el sistema liberador mucho tiempo se produce memoria de forma, no expandiéndose por completo al ser liberado. Por esta razón, el fabricante suministra los *stents* fuera del sistema liberador, teniendo que ser cargado en el mismo en el momento de la implantación.

Las partes del sistema liberador se muestran en la imagen (Figura 10). El diámetro externo de la vaina del sistema liberador es de 11,8 Fr (3,89 mm), su longitud útil es de 600 mm y el canal interno corresponde a una guía de 0,035" (0,89 mm). El sistema se acompaña de un tubo de compresión para facilitar la carga del *stent* (Figura 11).

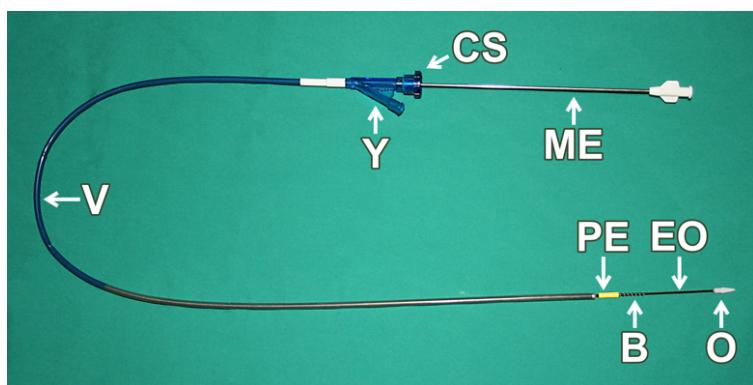


Figura 10. Sistema liberador y sus partes.

B: Bobina. CS: Cierre de seguridad. EO: Eje de la oliva.

ME: Mango del empujador. O: Oliva. PE: Pistón del empujador.

V: Vaina. Y: Llave en Y.



Figura 11. Tubo de compresión.

La carga del *stent* debe hacerse en condiciones de esterilidad inmediatamente antes de la implantación. En primer lugar, hay que desenvainar el pistón del empujador y se monta el tubo de compresión sobre el extremo de la vaina (figura 12). El *stent* se coloca sobre el pistón del empujador, a la altura de la bobina que hay sobre él. Se comprime el extremo del *stent* y se introduce en el tubo de compresión. Se tira del

mango del empujador mientras se sigue comprimiendo suavemente la prótesis para introducirla dentro de la vaina (figura 13). El *stent* queda cargado en el sistema liberador, pero no ocupa todo el espacio reservado para él, por lo que la distancia del *stent* a la oliva una vez cargado puede variar (figura 14).



Figura 12. Pistón del empujador.



Figura 13. Carga del *stent*.



Figura 14. *Stent* cargado en el sistema liberador,
el *stent* no ocupa todo el espacio disponible.

6.3. Adaptación de la técnica de liberación del *stent*

El conejo es una especie en la cual la intubación endotraqueal es complicada. Esto es debido a sus peculiares características anatómicas, con una cavidad oral estrecha y profunda, una lengua prominente y molares, que dificultan mucho la visualización de la laringe (figura 15). Además, los tejidos laríngeos son muy friables por lo que la manipulación de la zona puede provocar una importante inflamación y/o espasmo de glotis. Por ello, el grupo realizó una comparación entre tres técnicas de

implantación para determinar cuál era la mejor para la implantación de *stents* traqueales metálicos en conejos. [66,251] Las técnicas evaluadas fueron:

- *Técnica 1, implantación del stent a través de la glotis:* Mediante videoscopia se avanza una guía a través de la glotis. La liberación se realiza bajo control fluoroscópico. Es la técnica más similar a la empleada en paciente humanos, pero la anatomía del conejo dificulta esta técnica y, además, interfiere con la ventilación y el mantenimiento anestésico.
- *Técnica 2, implantación del stent mediante traqueostomía:* Se realiza una incisión de 1,5 cm en el cuello y se disecan los tejidos hasta visualizar la tráquea. Se realiza una mínima incisión entre dos anillos traqueales a través de la cual se introduce la guía. Una vez finalizado el procedimiento se sutura la traqueotomía, y la piel. Esta técnica evita los problemas que presenta la primera técnica, pero al implicar un mayor trauma supone un mayor riesgo quirúrgico e interferencias con los resultados debidos a la cicatrización.
- *Técnica 3, implantación del stent mediante punción percutánea:* Se realiza la punción percutánea de la tráquea con un catéter sobre aguja de 18G, a través la cual se avanza una guía y, mediante la técnica de Seldinger, el sistema liberador del *stent*. Fue la técnica seleccionada por ser más sencilla que la implantación a través de la glotis. Además, permite la ventilación del animal y supone un trauma mucho menor que la técnica de la traqueotomía.

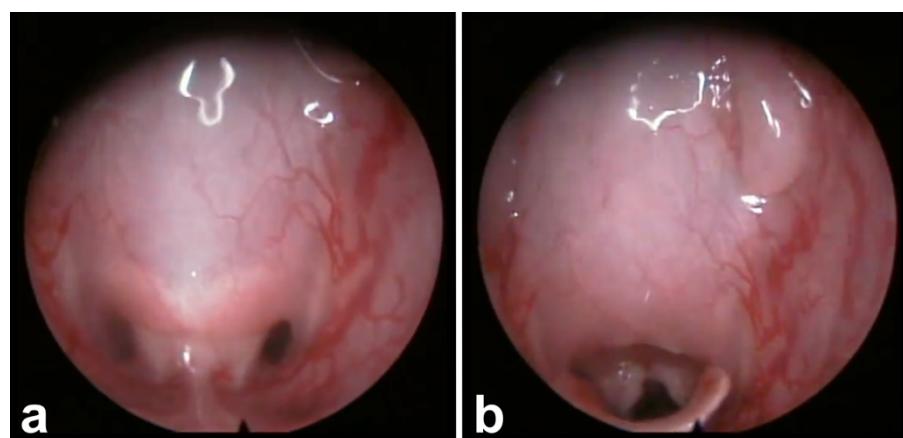


Figura 15. Imagen endoscópica. Laringe del conejo. a) Extremo de epiglotis situado dorsal al paladar blando. b) Laringe después de liberar la epiglotis.

A pesar de que la técnica elegida fue mediante punción percutánea, las características del *stent* a evaluar y su sistema de liberación, hicieron necesaria una

pequeña modificación. El sistema liberador del *stent* biodegradable empleado en el presente estudio tiene un diámetro externo de 11,8 Fr (3,89 mm), el cual es considerablemente superior al de los *stents* metálicos usados en estudios previos (6 – 8 Fr [2 – 2,67 mm]) y relativamente grande en comparación con el diámetro de la luz traqueal de los conejos ($6,29 \pm 0,70$ mm) (Figura 16). Además, este sistema liberador es menos flexible que el de los *stents* metálicos.

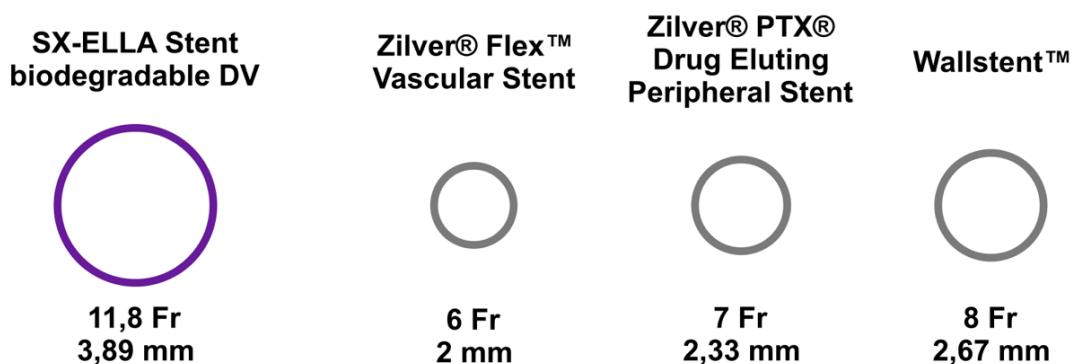


Figura 16. Comparativa de los diámetros de las vainas de los sistemas introductores.
(En morado el *stent* a estudiar y en gris los *stents* utilizados en el estudio comparativo previo).

Se realizó una prueba en cadáver para evaluar la viabilidad técnica de la implantación percutánea modificada de la prótesis biodegradadable en conejo.

Se rasuró el cuello del animal y se posicionó en decúbito dorsal con el cuello en hiperextensión y las extremidades anteriores extendidas hacia caudal. (Figura 17)



Figura 17. Posicionamiento del animal.

Se realizó una pequeña incisión de 1 – 2 cm en la piel de la parte ventral del cuello, a nivel inmediatamente caudal al cartílago cricoides. Se disecaron los tejidos

hasta exponer la cara ventral de la tráquea. Se puncionó entre los dos anillos traqueales más craneales con un catéter intravenoso periférico corto de 18G (Introcan® B. Braun, Alemania). (Figura 18) Tras retirar el fiador se introdujo a través de la vaina del catéter una guía teflonada de 0,035" con punta en J (Starter™ Guidewire, Boston Scientific, Irlanda). (Figura 19) Bajo control fluoroscópico se avanzó la guía hasta la carina. El trayecto se dilató para adaptarlo a sistema liberador avanzando un dilatador de 12 Fr (Figura 20). Finalmente, bajo control fluoroscópico, se avanzó sobre la guía un sistema liberador vacío y se realizó una simulación de la liberación del *stent*. Después de retirar el sistema liberador y la guía se evaluó el defecto ocasionado en la tráquea en el punto de acceso y se consideró necesario realizar un punto de sutura entre los dos anillos traqueales.



Figura 18. Punción de la tráquea con catéter periférico.

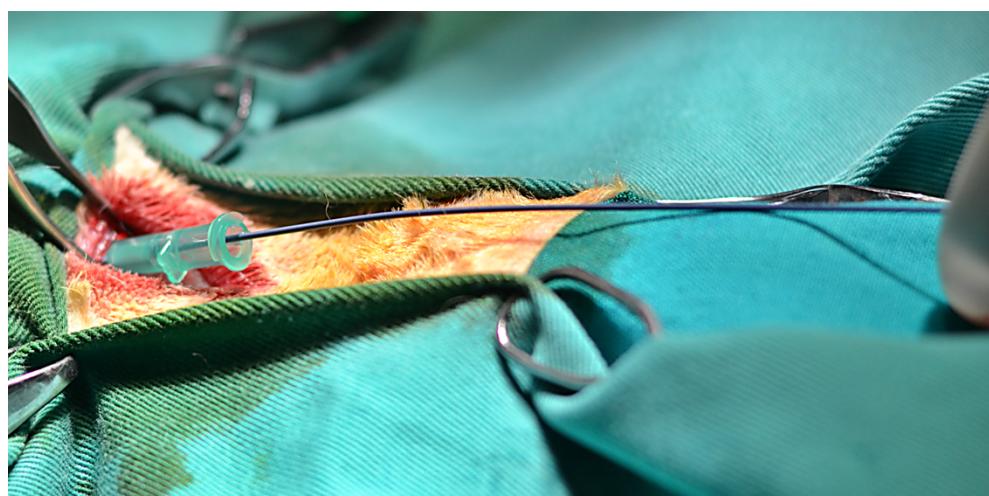


Figura 19. Guía avanzada a través del catéter periférico.

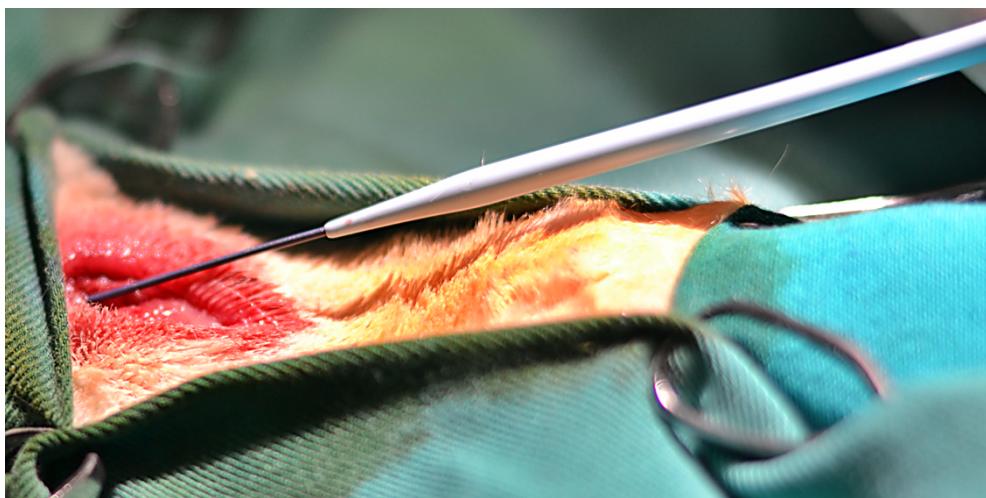


Figura 20. Dilatación del acceso.

Al adaptar la técnica de implantación mediante punción percutánea a esta técnica híbrida en la que se expone quirúrgicamente la tráquea para realizar la técnica de Seldinger directamente sobre la tráquea, se pretendió alcanzar un compromiso entre el mayor control y trauma que condicionaba la técnica de la traqueostomía y el mínimo trauma posible que producía la técnica de la punción.

6.4. Estudio *in vivo*

6.4.1. Grupos de estudio

Inicialmente se realizó un estudio piloto en el que se implantó un *stent* biodegradable en un único animal con el fin de evaluar la técnica de implantación desarrollada en la fase anterior; además de para diseñar el protocolo en los estudios de tomografía computarizada, traqueoscopia y anatomía patológica. Los resultados obtenidos del piloto finalmente fueron incluidos en el estudio.

Se realizó un estudio con 21 animales, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos de 7 animales. Cada grupo tenía programado un tiempo de supervivencia tras la implantación diferente: 30, 60 y 90 días. Dentro de cada grupo, se implantó un *stent* biodegradable a 6 animales y el animal restante se le consideró el control negativo. Como el piloto tuvo un tiempo de supervivencia programado de 90 días fue incluido en el grupo de 90 días de supervivencia, pasando

a tener este grupo una muestra de 8 animales y el estudio un total de 22 animales. (Figura 21)

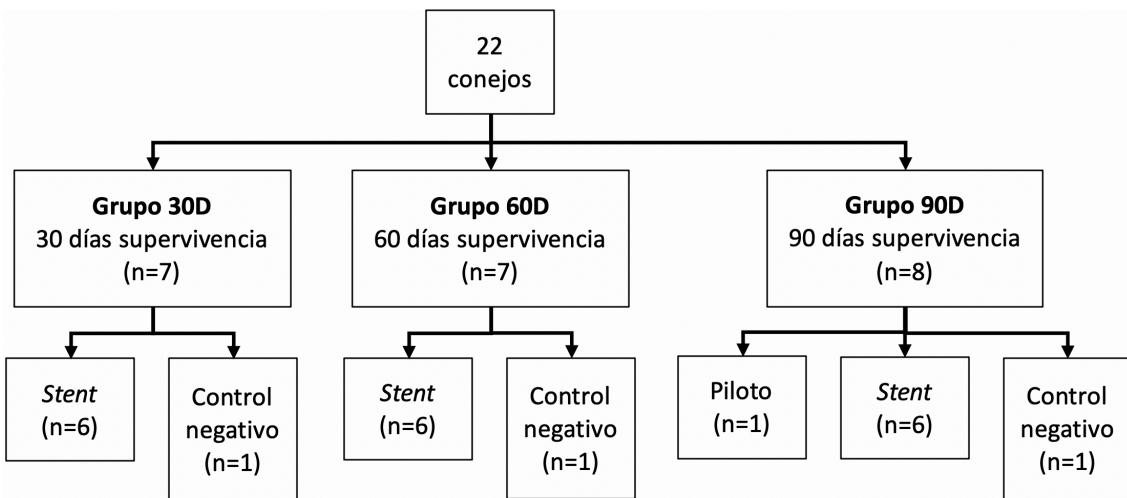


Figura 21. Distribución de los animales en los grupos de estudio.

En los controles negativos se realizó todo el procedimiento de implantación del *stent*, pero se empleaba un sistema liberador vacío. Las implantaciones de cada grupo se realizaron a lo largo de dos sesiones, en la primera se realizó la implantación en tres animales y el procedimiento en el control; y en la segunda sesión se implantó el *stent* en los tres animales restantes.

Todos los animales fueron identificados mediante un tatuaje en el pabellón auricular. Cada animal disponía de una ficha individual en la cual se registraban los datos de filiación, técnicos y clínicos de las distintas fases del estudio. (Figura 22)

Además de la clasificación inicial de los animales del estudio, al finalizar éste, se realizó una clasificación alternativa de los animales implantados en función de si el *stent* se había degradado en el momento de la realización de las pruebas. Para realizar esta clasificación se tuvo en cuenta la presencia o ausencia de marcas radiopacas en el estudio de tomografía computarizada del modo en el que se describe en el apartado 6.4.5.3. Los grupos de estudio en función de la degradación del *stent* fueron:

- *MR+*: Las marcas radiopacas se encontraban en su posición inicial. La TC sugiere que el *stent* no se ha degradado.
- *MR-*: Las marcas radiopacas no se encontraban en su posición inicial. La TC sugiere que el *stent* se ha degradado.

Nº Animal:	Grupo:			Tatuaje:				
Tº supervivencia:	Implantación: / /			Eutanasia: / /				
Sangre	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	14 <input type="checkbox"/>	30 <input type="checkbox"/>	60 <input type="checkbox"/>	90 <input type="checkbox"/>
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Exploración general								
Peso (gr.):	Tº (38,5-40ºC):			R. tusígeno:				
Estado general:	A. Cardiaca:			P. ganglios:				
A. piel y pelo:	FC (120-150 lpm):			P. abdominal:				
Mucosas:	A. Respiratoria:			Otros:				
Hidratación:	FR (50-60 rpm):							
Anestesia								
Horas	Medetomidina (0,5mg/Kg) (0,5 ml/Kg)		Ketamina (25 mg/Kg) (0,25 ml/Kg)		Bolos Ketamina		Fluidos	
Implantación:								
Recuperación:								
Horas	Terramicina	Metacam (0,2 mg/Kg) 0,05 ml/Kg		Observaciones:				
TC, eutanasia, traqueoscopia y lavado traqueal				Peso (gr.):	/ /			
Horas	½ dosis Medetomidina (0,25mg/Kg) (0,25 ml/Kg)	½ dosis Ketamina (13mg/Kg) (0,13 ml/Kg)	Bolos Ketamina		Dolethal			
TC:						nº TC		
Traqueoscopia:								
Lavado traqueal:								
Observaciones:								

Figura 22. Ficha individual donde se anotaban los datos de cada animal.

6.4.2. Cronograma

Después de la implantación de los *stents*, durante el periodo de supervivencia programado, se realizó el seguimiento clínico de los animales implantados, en el cual se evaluó la alimentación, actitud y presencia sintomatología general y respiratoria.

Al finalizar el periodo de supervivencia programado (a los 30, 60 ó 90 días posimplantación, en función del grupo) se realizó un estudio de tomografía computarizada (TC). A continuación, se procedió al sacrificio de los animales. Después de la eutanasia se realizó una traqueoscopia y se extrajo la tráquea para su estudio. Tras la valoración macroscópica de la pieza anatómica se fijó en formaldehido 10% para su procesado histológico y su posterior estudio microscópico. (Tabla 3)

Tabla 3. Cronograma de las tareas realizadas

Grupo	Tarea	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90	Después del sacrificio
30D	Implantación del stent					
	Seguimiento clínico					
	TC					
	Sacrificio					
	Traqueoscopia					
	Extracción pieza anatómica					
	Valoración macroscópica					
	Procesado histológico					
	Valoración microscópica					
60D	Implantación del stent					
	Seguimiento clínico					
	TC					
	Sacrificio					
	Traqueoscopia					
	Extracción pieza anatómica					
	Valoración macroscópica					
	Procesado histológico					
	Valoración microscópica					
90D	Implantación del stent					
	Seguimiento clínico					
	TC					
	Sacrificio					
	Traqueoscopia					
	Extracción pieza anatómica					
	Valoración macroscópica					
	Procesado histológico					
	Valoración microscópica					

6.4.3. Implantación del stent

6.4.3.1. Ayuno

Antes de las intervenciones se sometió a los animales a un ayuno de dos horas. En los conejos mediante el ayuno no se pretendía evitar una deglución desviada, ya que estos animales no pueden vomitar. El objetivo del ayuno fue que el volumen gástrico fuera menor para evitar que la presión de esté dificultase la ventilación. [252,253]

6.4.3.2. Valoración preanestésica

Se pesó a todos los animales y se les realizó una exploración física antes de realizar el procedimiento para confirmar su correcto estado de salud. Se valoró el estado general, el aspecto de la piel, pelo y las mucosas, el estado de hidratación, la temperatura, la auscultación cardiaca y respiratoria, las frecuencias cardiaca y respiratoria, el reflejo tusígeno, la palpación de nódulos linfáticos y abdominal, así como cualquier otro hallazgo que pudiera aparecer. Los datos obtenidos se anotaban en la ficha individual. (figura 22) En aquellos animales que por ser nerviosos no se podía realizar correctamente la exploración física, esta se hizo cuando el animal ya estaba sedado.

6.4.3.3. Protocolo anestésico

Para realizar los procedimientos se empleó un protocolo anestésico con el fin de alcanzar los siguientes objetivos [66]:

- Facilitar el manejo del animal y/o la realización de procedimientos quirúrgicos o dolorosos.
- Proporcionar un trato digno a los animales, reduciendo al mínimo el sufrimiento asociado a dicho manejo, evitando situaciones dolorosas, de angustia o ansiedad.
- Minimizar las consecuencias negativas de la cirugía sobre la fisiología del animal.

- Permitir la realización de procedimientos imposibles de hacer con el animal consciente.
- Evitar interferencias de la anestesia en el procedimiento y en los resultados obtenidos.

En el protocolo anestésico se empleó una combinación de medetomidina (Sedator®, Eurovet Animal Health, Países Bajos) a una dosis de 0,5 mg/kg y ketamina (Imalgene 1000®, Merial, España) a una dosis de 25 mg/kg que se administró por vía intramuscular. (Figura 23) Con el empleo de esta asociación de fármacos anestésicos se consigue una anestesia más eficaz.



Figura 23. Administración de la combinación anestésica por vía intramuscular.

Para mantener la vía aérea se empleó una mascarilla laríngea específica para esta especie (v-gel®, docsinnovent®, Reino Unido). (Figura 24) El uso de este dispositivo permite oxigenar y ventilar al animal, emplear anestésicos inhalatorios y obtener capnografía sin necesidad de realizar una intubación endotraqueal. La mascarilla laríngea se coloca sin visualizar la laringe. Para asegurar la correcta posición de la mascarilla laríngea, la maniobra se realizó con la línea de muestreo de CO₂ acoplada, de manera que cuando se obtuvo una buena onda capnográfica significaba que está bien colocada. (figura 25) Se prefirió la mascarilla laríngea a la intubación orotraqueal, porque el reducido tamaño de la tráquea del conejo hacía que no hubiera espacio suficiente para el tubo, el sistema liberador del *stent* y para el propio *stent*, a lo cual se le añadía la dificultad de intubación de esta especie, como se indica en el apartado 6.3.



Figura 24. Mascarilla laríngea.



Figura 25. Colocación de la mascarilla laríngea.

En las primeras 4 intervenciones el mantenimiento anestésico se realizó mediante isoflurano, pero las apneas que provocaba, unido a la corta duración del procedimiento, hizo que se sustituyese por el mantenimiento mediante la administración intramuscular de ketamina (0,5 mg/kg) cada 20 minutos (siendo necesario administrar esta dosis únicamente en aquellas intervenciones en las cuales el tiempo quirúrgico fue mayor).

Se monitorizó el plano anestésico y las funciones vitales de cada animal durante todo el procedimiento. El plano anestésico se monitorizaba mediante la comprobación de los reflejos palpebral y podal. Los parámetros fisiológicos monitorizados fueron: electrocardiografía, pulsioximetría, capnografía y presión sanguínea no invasiva.

6.4.3.4. Preparación del animal

Después de la administración de los fármacos anestésicos, cuando se alcanzó un grado de sedación suficiente y con el animal en decúbito lateral para facilitar la respiración, se cateterizó la vena marginal de la oreja con un catéter periférico corto de 24 G (Vasocan®, Braun, Alemania) a través de la cual se administró fluidoterapia (NaCl 0,9%) a 2-3 ml/kg/hora con el fin de mantener una vía intravenosa permeable. (figura 26) A continuación, se preparó el campo quirúrgico mediante rasurado y lavado de la parte ventral del cuello.

Una vez colocada la mascarilla laríngea se posicionó al animal en decúbito supino con el cuello en extensión y las extremidades anteriores extendidas hacia

caudal. (Figura 27) Para ayudar a mantener al animal en la posición correcta durante toda la intervención se empleó un soporte radiolúcido construido para esta función. (Figura 28) Finalmente, se aseptizó de nuevo el campo quirúrgico con povidona yodada alcohólica y colocaron paños estériles para preparar el campo quirúrgico. (Figura 29)

Durante la preparación del animal se administró una dosis de 50 mg/kg de oxitetraciclina (Terramicina LA, Pfizer, Madrid, España) por vía intramuscular como cobertura antibiótica.



Figura 26. Cateterización de la vena marginal de la oreja.

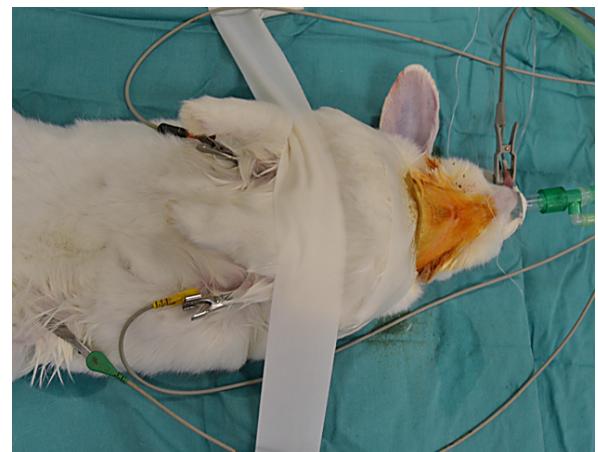


Figura 27. Posicionamiento del animal antes de la intervención con la mascarilla laríngea, los electrodos y el pulsioxímetro colocados y la zona ventral del cuello rasurada y aseptizada.



Figura 28. Soporte radiolúcido.

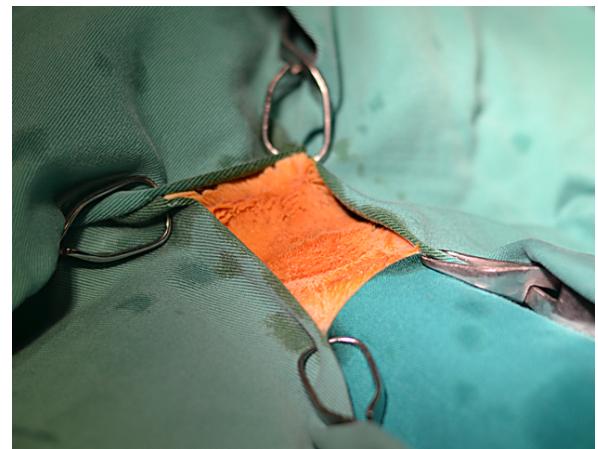


Figura 29. Campo quirúrgico.

6.4.3.5. Procedimiento quirúrgico

El acceso a la tráquea se realizó siguiendo la técnica descrita en el apartado 6.3. Bajo control fluoroscópico se avanzó la guía y el sistema liberador del *stent*, se liberó el *stent* y se retiró el sistema liberador y la guía. (Figura 30) Utilizando las marcas radiopacas del *stent* como referencia, se liberó el *stent* al menos un centímetro craneal a la carina. Antes de retirar el sistema liberador ya vacío, se avanzó la vaina sobre el pistón del empujador, envainándolo, con el fin de evitar que la bobina lesionase la traqueostomía al retirarla.

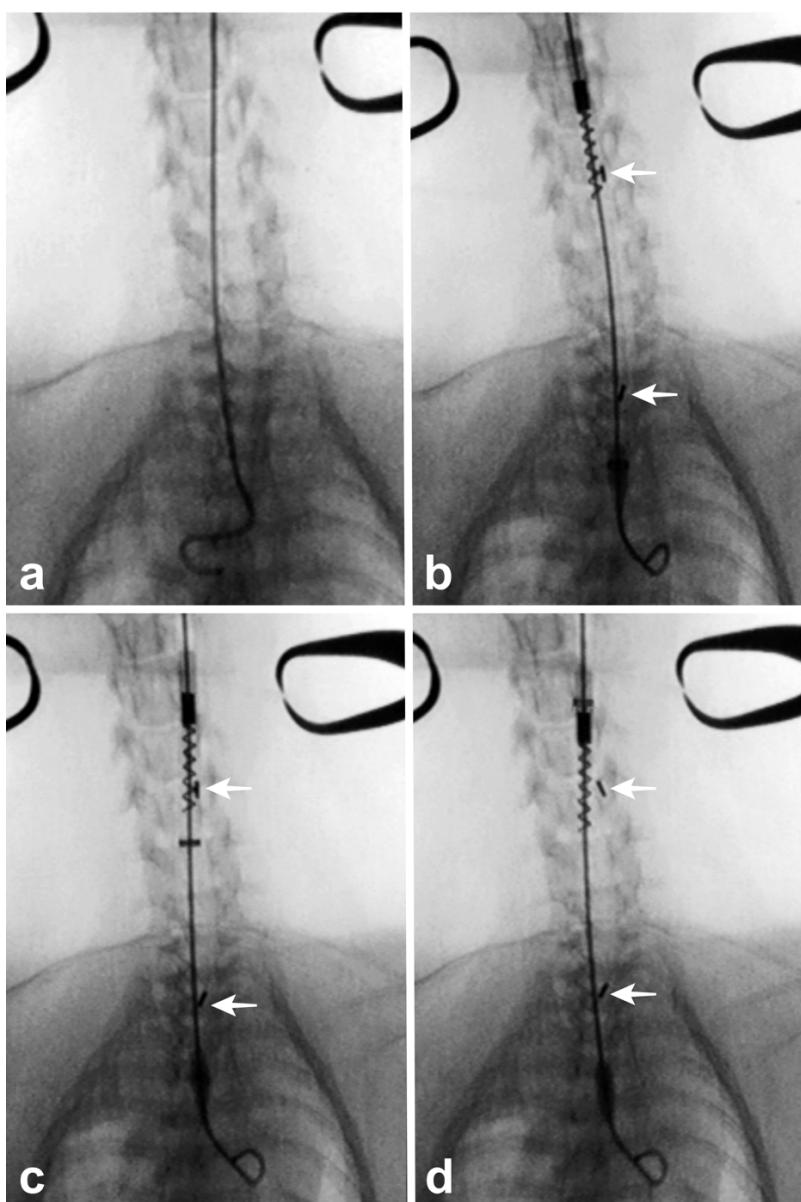


Figura 30. Imágenes fluoroscópicas. Implementación de un *stent*. a) Guía avanzada. b) Sistema de liberación cargado. c) liberación del *stent*. d) *Stent* desplegado totalmente.

Después de retirar la guía se suturó el acceso traqueal mediante un punto simple, con una sutura de gliconato de 4/0 montada en una aguja cónica, que abarcaba el anillo craneal y el anillo caudal al acceso. (Figura 31) Empleando el mismo material, se suturó la incisión por planos y la piel mediante una sutura intradérmica. (Figura 32)

Al finalizar el procedimiento se adquirió una imagen fluoroscópica para tener la referencia de la posición final del *stent*. (Figura 33)



Figura 31. Sutura de la traqueostomía.



Figura 32. Sutura de la incisión mediante una sutura intradérmica.

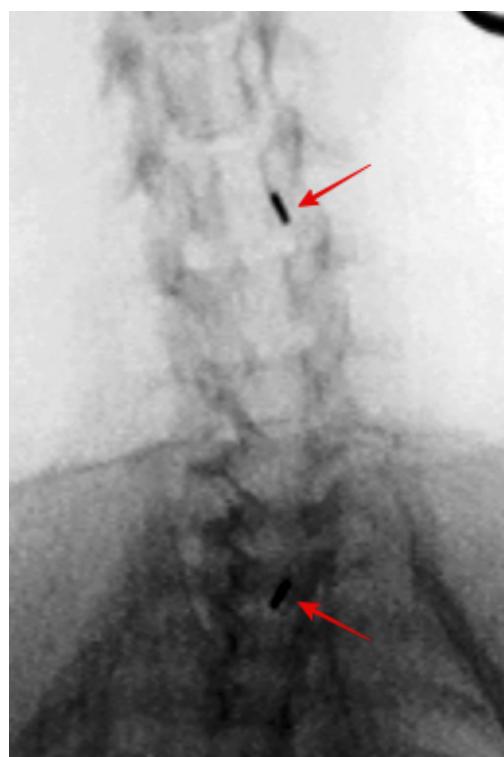


Figura 33. Posición final del *stent*. Flechas rojas: marcas radiopacas del *stent*.

6.4.3.6. Recuperación

Al finalizar el procedimiento se administró una dosis de 0,2 mg/kg de meloxicam (Metacam® Boehringer Ingelheim, Alemania) por vía subcutánea a modo de analgesia posquirúrgica. Y se vigiló a los animales hasta la completa recuperación anestésica.

6.4.3.7. Clasificación de las complicaciones

Para clasificar las posibles complicaciones que pudieran aparecer durante las implantaciones se adaptó el sistema de clasificación de las complicaciones de CIRSE. [254] al modelo experimental. (Tabla 4)

Tabla 4. Adaptación del sistema de clasificación de las complicaciones de CIRSE (Filippiadis *et al* 2017 [254]) al modelo experimental.

Grado	Descripción
1	Complicaciones durante el procedimiento que pueden ser resueltas dentro de la misma intervención; no requieren de terapia adicional, no ocasiona secuelas posintervención, ni desviación del curso posterapéutico normal.
2	Complicaciones que requieren de una vigilancia más intensa de la programada durante las 48 horas posintervención; no requieren de terapia adicional, ni ocasiona secuelas posintervención.
3	Complicaciones que requieren de terapia posintervención adicional o de una vigilancia más intensa de la programada durante más de 48 horas posintervención.
4	Complicaciones que en un paciente humano ocasionarían secuelas leves permanentes (permitirían reanudar el trabajo y la vida independiente).
5	Complicaciones que en un paciente humano ocasionarían secuelas graves permanentes (requeriría de asistencia continua en la vida diaria). En el estudio <i>in vivo</i> indicarían la eutanasia del animal.
6	Muerte

6.4.4. Seguimiento clínico

Durante el periodo se supervivencia programado se vigiló a los animales, su alimentación su actitud y la presencia de síntomas, prestando especial atención a los síntomas respiratorios. Los datos recogidos eran anotados en una tabla adjunta a la ficha individual de cada animal. (Figura 34)

	Fecha	Actitud	Alimentación	Alteraciones respiratorias	Otros problemas
1	/				
2	/				
3	/				
4	/				
5	/				

Figura 34. Ficha donde se registraba el seguimiento de los animales.

Se registró la presencia o ausencia de síntomas respiratorios los días uno y tres posimplantación y posteriormente de manera semanal. Los síntomas se clasificaron según la tabla 5.

Además, se evaluó la posible pérdida de peso durante el seguimiento clínico; para ello se pesó a los animales al finalizar el periodo de supervivencia programado.

Tabla 5. Clasificación de los síntomas respiratorios durante el seguimiento clínico.

Grado	Descripción
0	Sin presencia de síntomas respiratorios.
1	Presencia de síntomas respiratorios leves (disnea leve, ruidos respiratorios, tos o estornudos) únicamente al sufrir estrés (ser manipulados). En reposo no hay presencia de síntomas respiratorios.
2	Presencia de síntomas respiratorios leves (disnea leve, ruidos respiratorios, tos o estornudos) en reposo.
3	Presencia de síntomas respiratorios graves (disnea severa, dificultad respiratoria, respiración con la boca abierta, ortopnea, cianosis).

6.4.5. Estudio de tomografía computarizada (TC)

6.4.5.1. Adquisición de imágenes

En cada animal se realizó un estudio mediante tomografía computarizada al finalizar el tiempo de supervivencia programado, excepto en el piloto en el que se realizaron dos estudios, uno a los 30 días y otro a los 90. El equipo de tomografía computarizada empleado fue un General Electric Healthcare Brivo™ CT325 de 16 coronas. (Figura 35)



Figura 35. GE Healthcare BrivoTM CT325 16 slice.

Los estudios se realizaron bajo sedación profunda empleando combinación de medetomidina (0,25 mg/kg) y ketamina (12,5 mg/kg), administrada por vía intramuscular. Los animales fueron posicionados en decúbito dorsal, con el cuello en extensión. Para ello se empleó el mismo soporte radiolúcido empleado en las implantaciones, al cual los animales eran fijados para mantener su posición durante el procedimiento. (Figura 36) La dirección de adquisición de las imágenes se realizó en posición cráneo-caudal. (Figura 37)



Figura 36. Animal posicionado para la realización del estudio de TC.



Figura 37. Realización del estudio de TC.

De forma preliminar, se realizó un topograma en coronal y otro axial para delimitar el volumen del estudio. La extensión de los estudios incluía la totalidad de la tráquea y los pulmones, abarcando desde la faringe hasta el extremo caudal del tórax. El diámetro de campo adquirido (FOV) se ajustó al tamaño de cada animal. Los parámetros de adquisición empleados fueron 120 Kv, un máximo de 100 mA y cortes de 1 mm con un pitch de 0,75. Las imágenes obtenidas se almacenaron en formato DICOM.

El análisis de las imágenes de TC se realizó empleando el programa de visualización DICOM Horos, que es un programa libre de código abierto (FOSS) distribuido gratuitamente bajo la licencia LGPL en Horosproject.org y patrocinado por Nimble Co LLC d / b / a Purview en Annapolis, MD USA.

Se realizaron reconstrucciones multiplanares de espesor fino (MIP) de un grosor de 0,2 mm. En el plano axial se orientó el eje coronal con las apófisis transversales y el eje sagital con la apófisis espinosa; y en el plano coronal se orientó el eje sagital con el eje de la tráquea.

Las reconstrucciones y la interpretación de los estudios fueron realizadas por un especialista en radiodiagnóstico.

6.4.5.2. División de la tráquea para su estudio

Con el fin de facilitar el estudio de las imágenes de TC, se dividió longitudinalmente la tráquea en 5 secciones empleando como puntos de referencia el cricoides, la carina y las marcas radiopacas del *stent* (figura 38):

- *Sección A*: Parte central del *stent*. Abarca toda la longitud del *stent* con excepción de los primeros 5 mm en extremo craneal y los últimos 5 mm en el extremo caudal.
- *Sección B₁*: Extremo craneal del *stent*. Corresponde a los 5 mm caudal a la marca radiopaca craneal y a los 5 mm craneales a dicha marca radiopaca.
- *Sección B₂*: Extremo caudal del *stent*. Corresponde a los 5 mm craneales a la marca radiopaca caudal y a los 5 mm caudales a dicha marca radiopaca.
- *Sección C₁*: Porción de la tráquea craneal al *stent*. Porción de la tráquea sin *stent* desde el cricoides hasta la sección B₁.
- *Sección C₂*: Porción de la tráquea caudal al *stent*. Porción de la tráquea sin *stent* desde la sección B₂ hasta la carina.

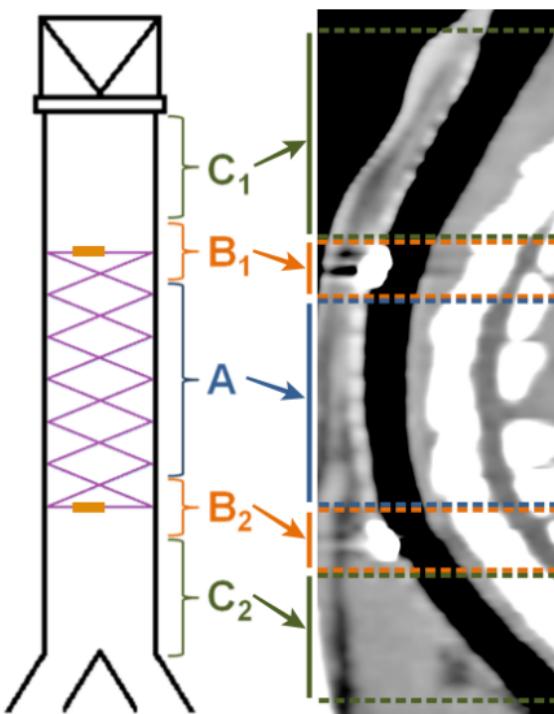


Figura 38. División longitudinal de la tráquea para su estudio en TC.

En aquellos estudios en los que las marcas radiopacas no estaban presentes debido a la degradación del *stent*, se estimó la ubicación de las marcas radiopacas. Para ello se valoró su posición respecto a la columna vertebral en la imagen fluoroscópica adquirida al finalizar la implantación del *stent*.

Las secciones B₁ y B₂ abarcan tanto el extremo del *stent* como un segmento de la tráquea sin *stent*, esto es debido a que la marca radiopaca en muchos casos produce un artefacto que impide el estudio y la toma de medidas del extremo del *stent*. (figura 39) Ampliando esta sección a la parte de la tráquea más cercana al *stent* se pretende estudiar los efectos causados por los extremos de este en el punto más cercano posible. Por otro lado, en aquellos estudios en los que las marcas radiopacas no están presentes, se asegura la evaluación de la zona donde se encontraba el extremo del *stent*.

En el caso de los controles negativos se asignaron dos puntos (marcas radiopacas virtuales) a partir de los cuales se realizó la división de la tráquea. Para asignar la marca radiopaca virtual craneal se asignó un valor aleatorio para cada caso dentro del intervalo de la distancia en milímetros entre el cricoídes y la marca radiopaca craneal en los animales implantados (mínimo: 9; máximo: 40). Para asignar

la marca radiopaca virtual caudal se sumaba 30 mm al valor de la marca radiopaca virtual craneal.

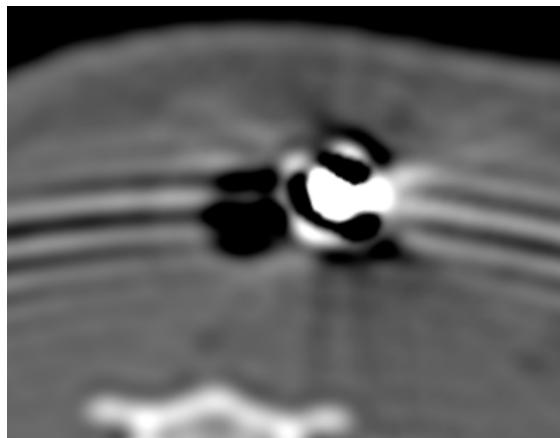


Figura 39. Artefacto producido por una marca radiopaca.

Para localizar lesiones en el eje axial, la tráquea se dividió transversalmente en cuatro secciones (figura 40):

- *Dorsal (D).*
- *Ventral (V).*
- *Lateral izquierdo (LI).*
- *Lateral derecho (LD).*

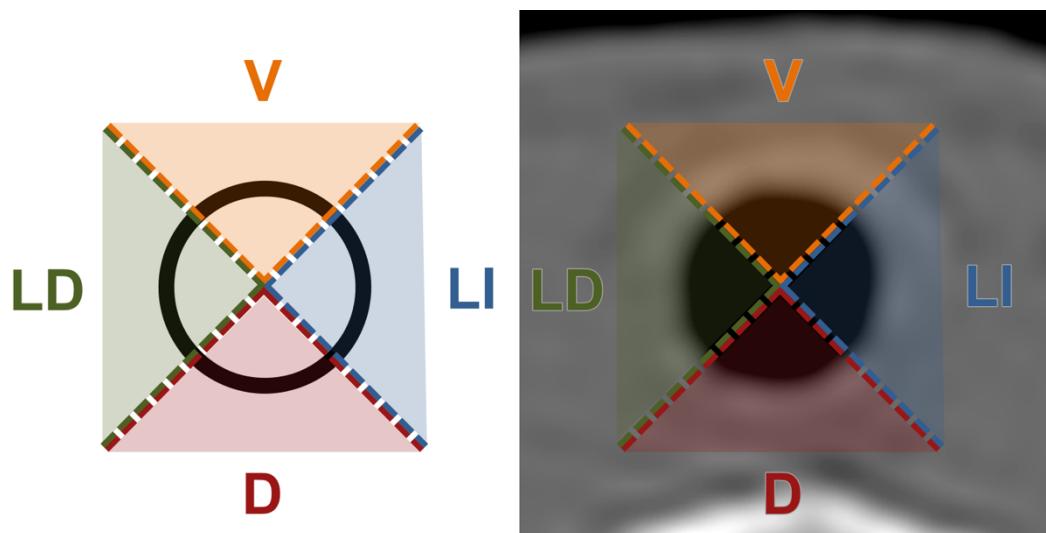


Figura 40. División transversal de la tráquea para su estudio en TC.

6.4.5.3. Degradación del stent

Como el *stent* estudiado es radiolúcido, para estudiar en la TC si permanece o se ha degradado, es necesario valorar parámetros indirectos. Los parámetros estudiados fueron la presencia o ausencia de las marcas radiopacas y la invaginación de la membrana traqueal.

Presencia de marcas radiopacas: Se buscó en las imágenes de TC la presencia de las marcas radiopacas en su posición original. En el caso de que no estuvieran presentes en esa posición se buscaron en el resto de la vía aérea y en los pulmones para descartar su migración. (Figuras 41 y 42)

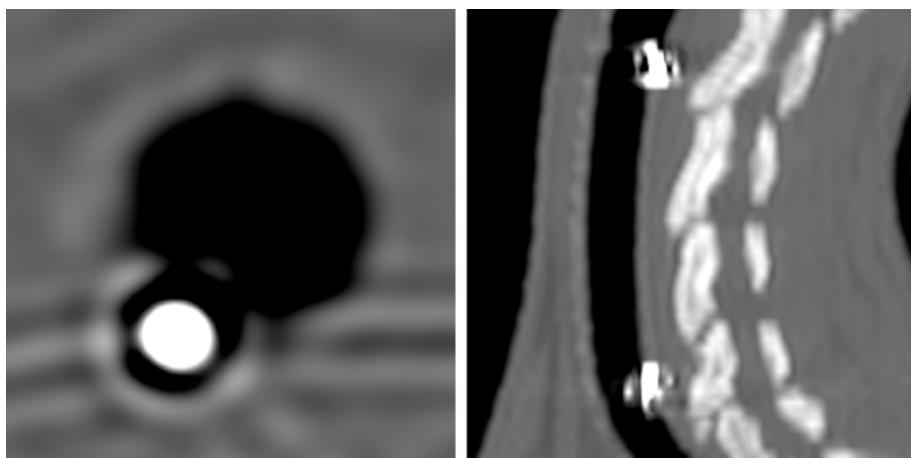


Figura 41. Imágenes de TC axiales y sagitales que muestran la presencia de las marcas radiopacas en su posición inicial.

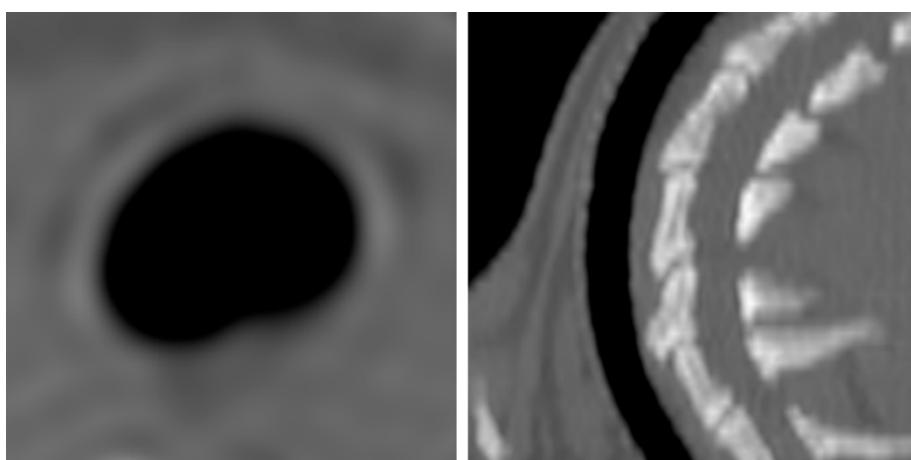


Figura 42. Imágenes de TC axiales y sagitales de un animal implantado en el que no se encuentran las marcas radiopacas.

Invaginación de la membrana traqueal: La tráquea normal del conejo, en un corte axial, tiene forma de alubia debido a que presenta cierto aplanamiento dorso-ventral con la membrana traqueal invaginada hacia la luz traqueal en distinto grado en función de la fase respiratoria. (Figura 43) En cambio, cuando se implanta un *stent*, este modifica el perfil de la tráquea presentando una forma circular. (Figura 44) Se valoró como indicador de la presencia del *stent* la forma de la tráquea de los cortes axiales en las cinco secciones, clasificándose cada sección en «perfil circular» o «perfil no circular».

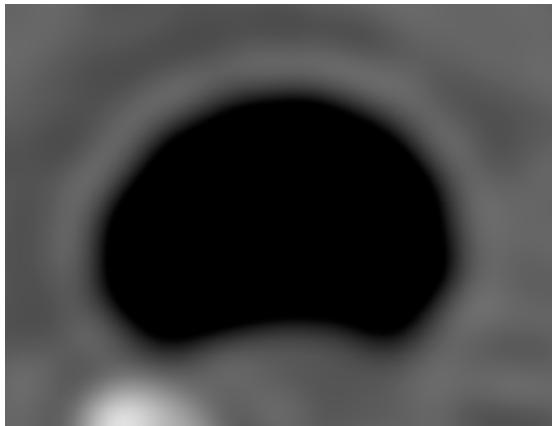


Figura 43. Perfil no circular. Forma de la tráquea en el corte axial cuando no hay *stent* presente. Puede ser debido a que es un control negativo, es una sección sin *stent* o a que el *stent* se ha degradado.

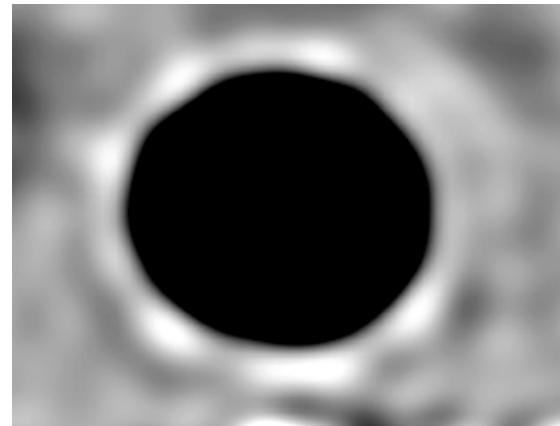


Figura 44. Perfil circular. Forma de la tráquea en el corte acial cuando no hay *stent* presente.

6.4.5.4. Mediciones traqueales

Las mediciones se realizaron en axial, en cada sección se seleccionó el corte que presentara una luz traqueal más pequeña, descartando aquellos cortes que presentaran artefactos. Los parámetros medidos fueron los siguientes:

Diámetro latero-lateral: Medida del diámetro de la luz traqueal en sentido latero-lateral. La línea que realiza la medida atraviesa la luz por su parte central. (Figura 45)

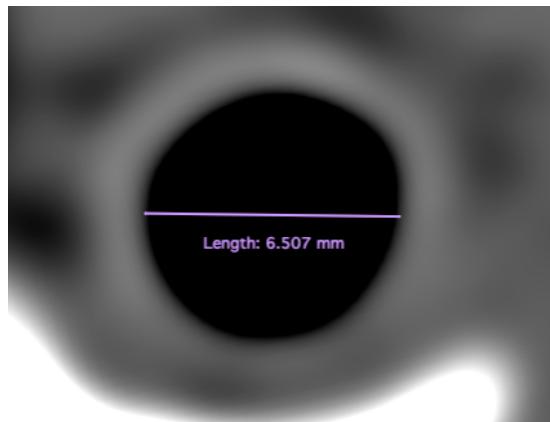


Figura 45. Ejemplo de medida del diámetro latero-lateral.

Área: Medida del área de la luz traqueal. (Figura 46)

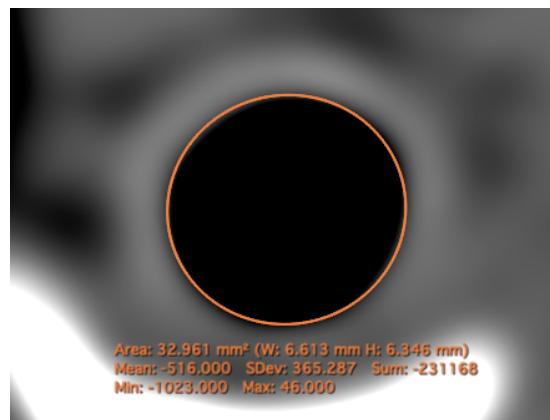


Figura 46. Ejemplo de medida del área de la luz traqueal.

Pared traqueal: Medida del grosor de la pared traqueal. La medida se realiza en el punto que presenta un mayor grosor. (Figura 47)

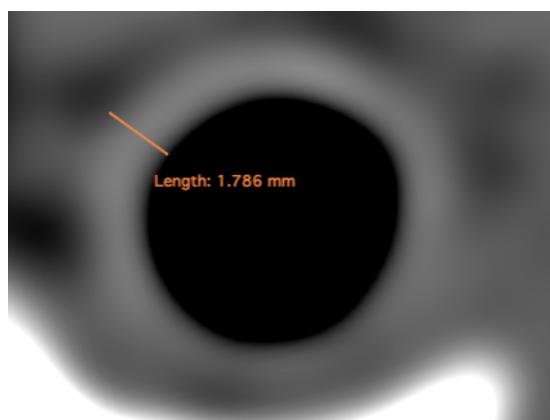


Figura 47. Ejemplo de medida del grosor de la pared traqueal.

6.4.5.5. Presencia de granuloma

En los estudios de TC también evaluó la presencia de imágenes compatibles con granulomas (figura 48). En cada sección traqueal, aquellas imágenes sospechosas de granuloma se registraron indicando su localización en el eje axial.

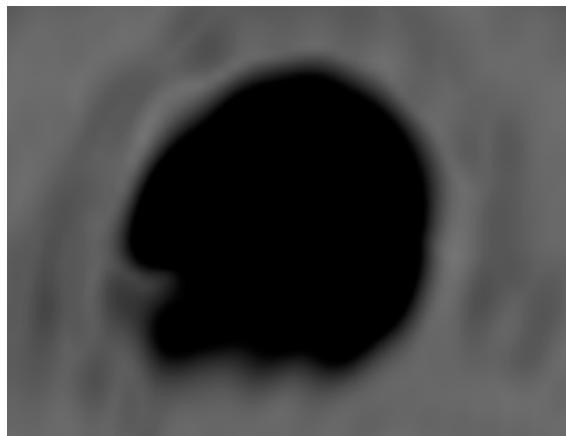


Figura 4. Imagen compatible con granuloma.

6.4.6. Sacrificio

Al finalizar el tiempo de supervivencia programado para cada animal, después de haberle realizado la tomografía computarizada, se procedió al sacrificio del animal. Las eutanasias fueron practicadas bajo sedación, se cateterizó la vena marginal de la oreja y se administró, por esta vía se administraba una sobredosis de pentobarbital sódico (120 mg/Kg) (Dolethal®. Vétoquinol, Francia). Se comprobó la ausencia de constantes vitales (respiración, latido cardiaco y pulso) para confirmar la muerte del animal.

6.4.7. Traqueoscopia

Inmediatamente después de la eutanasia se realizó una traqueoscopia con el fin de valorar por vía endoluminal la tráquea y el estado de degradación del stent.

Para la realización de las traqueoscopias el equipo empleado fue una óptica de 30° y 4 mm de diámetro (Karl-Storz, Hopkins II) (figura 49), una cámara (Karl-Storz telecam SL pal, 202120 20) y una fuente de luz (Karl-Storz xenon nova 300, 201340

20) (figura 50). Los videos de traqueoscopias se grabaron en DVD mediante un grabador de DVD (Sony DVD Recorder RDR-GX210) para su posterior análisis.

Las traqueoscopias se realizaron por vía oral, del mismo modo que se realizaría en un animal vivo. Debido a la peculiar anatomía del conejo, es muy importante la posición del animal para poder acceder a la vía aérea. El animal se colocó en decúbito esternal con el cuello en hiperextensión y las extremidades anteriores siguiendo la misma dirección que el cuello. (Figura 51)



Figura 49. Óptica de 30° y 4 mm de diámetro (Karl-Storz, Hopkins II).



Figura 50. Cámara y fuente de luz.



Figura 51. Realización de una traqueoscopia.

6.4.7.1. Evaluación de las traqueoscopias

La evaluación de las traqueoscopias se realizó con el asesoramiento del Prof. de Gregorio, médico neumólogo. En aquellos casos en los que el *stent* estaba presente, como este se podía encontrar en distintas fases de degradación, no se avanzó la óptica a través de su luz para evitar dañarlo y que interfiera en el posterior estudio anatomopatológico. Por esta razón solamente se pudo valorar la tráquea craneal y el tercio craneal del *stent*.

En las traqueoscopias se evaluó: la presencia del *stent*, la congestión y la inflamación de la mucosa, el acúmulo de secreciones y la presencia de granulomas y estenosis.

Presencia del *stent*: Se evaluó mediante visión directa la presencia del *stent* (figura 52) o si este ya no estaba presente (figura 53).



Figura 52. Imagen traqueoscópica. Stent presente.

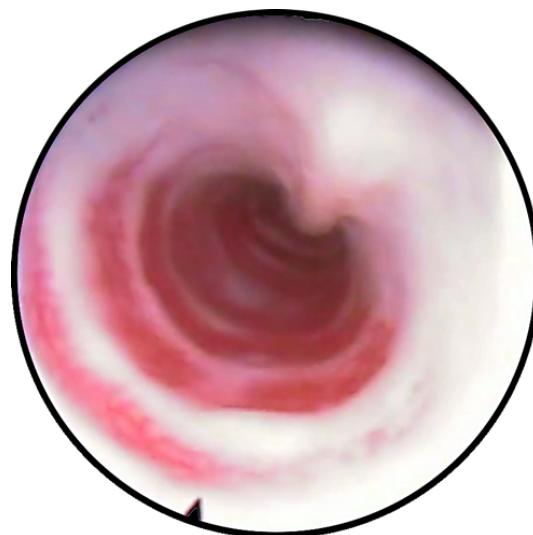


Figura 53. Imagen traqueoscópica. El Stent se ha degradado y desaparecido.

Congestión de la mucosa: Se clasificó en tres grados en función de la intensidad del engrosamiento y su distribución:

- *Ausencia de congestión.* (Figura 54)
- *Congestión leve:* Enrojecimiento ligero o que no afecta a toda la mucosa. (Figura 55)

- *Congestión severa:* Enrojecimiento intenso o que afecta a toda la mucosa. (Figura 56)

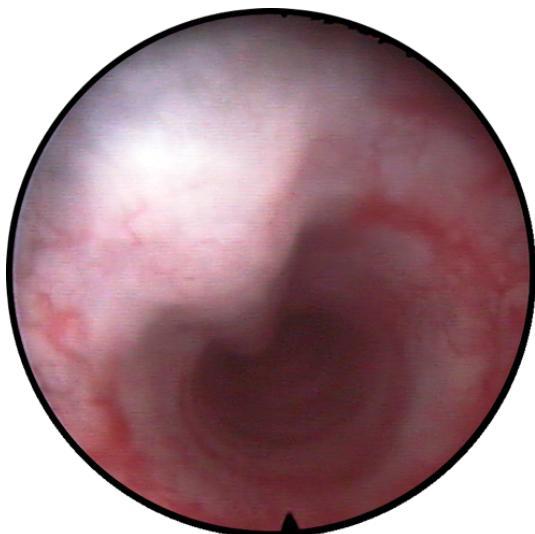


Figura 54. Imagen traqueoscópica. Ausencia de congestión.

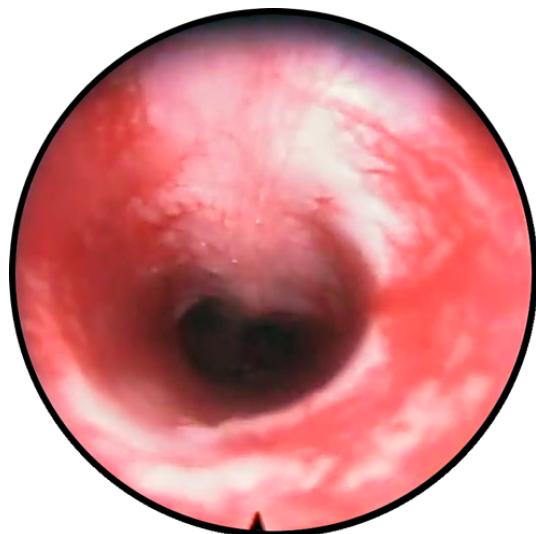


Figura 55. Imagen traqueoscópica. Congestión leve.

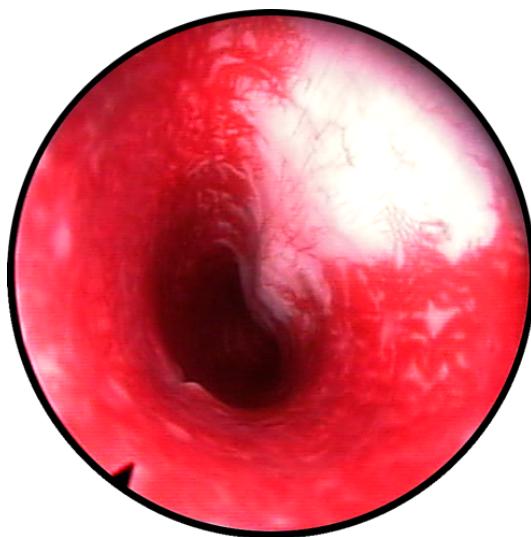


Figura 56. Imagen traqueoscópica. Congestión severa.

Inflamación de la mucosa: Se evaluó y graduó la inflamación de la mucosa traqueal:

- *Ausencia de inflamación.* (Figura 57)
- *Inflamación leve.* (Figura 58)
- *Inflamación severa.* (Figura 59)



Figura 57. Imagen traqueoscópica. Ausencia de inflamación.



Figura 58. Imagen traqueoscópica. Inflamación leve.

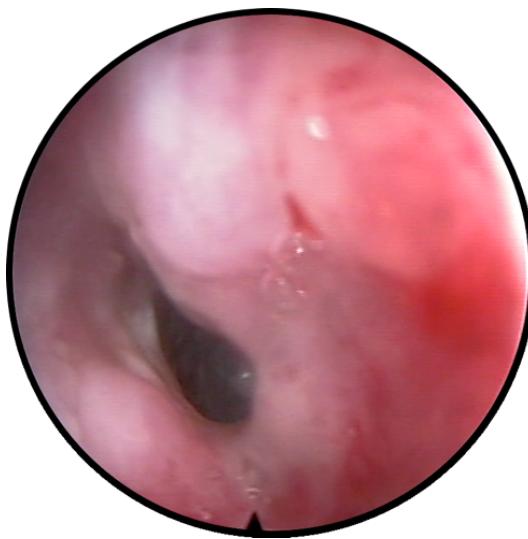


Figura 59. Imagen traqueoscópica. Inflamación severa.

Acúmulo de secreciones: dependiendo de la cantidad de secreciones acumuladas, se clasificaron en las siguientes categorías:

- *Ausencia de acumulación de secreciones.* (Figura 60)
- *Acumulación leve de secreciones.* (Figuras 61 y 62)
- *Acumulación severa de secreciones.* (Figura 63).



Figura 60. Imagen traqueoscópica. Ausencia de secreciones.



Figura 61. Imagen traqueoscópica. Leve acumulación de secreciones, *stent* degradado.



Figura 62. Imagen traqueoscópica. Leve acumulación de secreciones, *stent* presente.

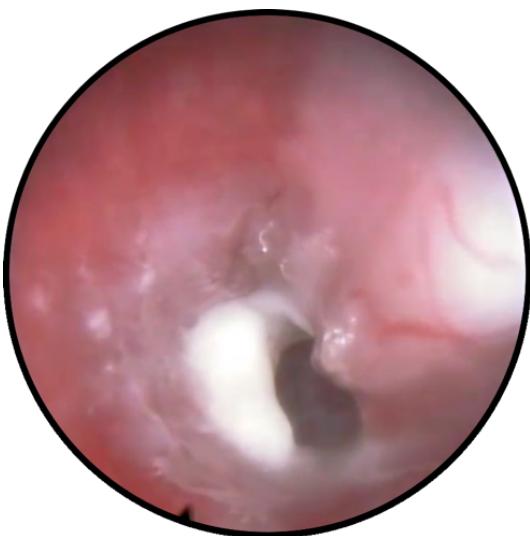


Figura 63. Imagen traqueoscópica. Severa acumulación de secreciones.

Presencia de granulomas: Se registró la presencia o ausencia de imágenes compatibles con granuloma (figuras 64 y 65), así como la posición en el eje axial de los mismos según lo descrito en el apartado 6.4.5.2. Los hallazgos fueron comparados con los obtenidos en las TC de los mismos individuos.

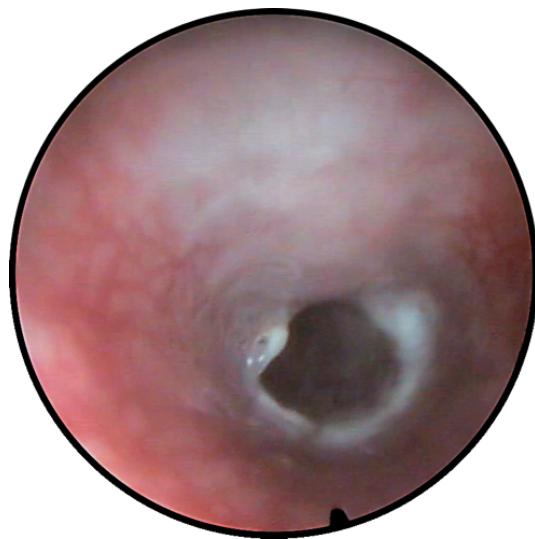


Figura 64. Imagen traqueoscópica. Ausencia de granuloma.

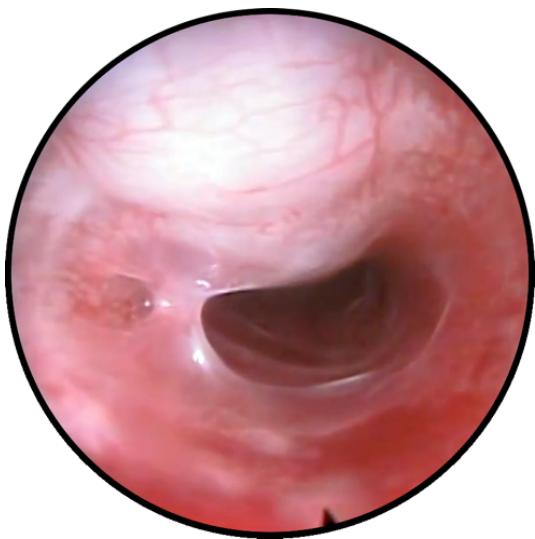


Figura 65. Imagen traqueoscópica. Posible granuloma.

Presencia de estenosis: Se evaluó la presencia de estrechamientos de la luz traqueal ocasionados por el sobrecrecimiento del tejido (figuras 66 y 67).



Figura 66. Imagen traqueoscópica. Ausencia de estenosis.

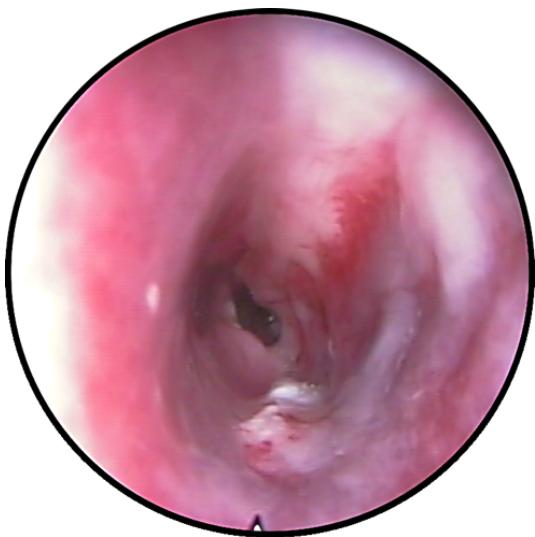


Figura 67. Imagen traqueoscópica. Presencia de estenosis.

6.4.8. Estudio macroscópico de la tráquea

Al finalizar la traqueoscopia se procedió a la disección del cuello y del tórax craneal para extraer la tráquea completa. (Figuras 68 y 68). Se valoró macroscópicamente las piezas anatómicas y se fijaron en formaldehido 10%.

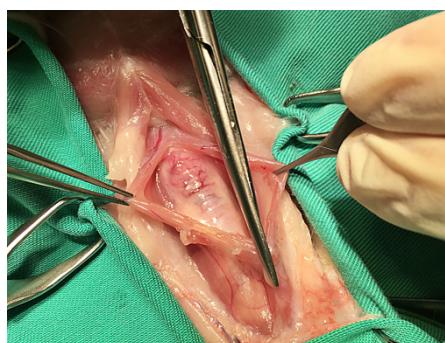


Figura 68. Disección de la tráquea.



Figura 69. Tráquea preparada para su estudio.

En la valoración macroscópica se evaluaron la integridad del *stent*, el grado de neovascularización y la inflamación de la pared traqueal.

Integridad del *stent*: Se valoró si el *stent* estaba presente e íntegro. En aquellos casos en los que no había desaparecido se comprobó, de manera subjetiva, si conservaba la fuerza radial. Para ello, una vez extraída la tráquea se observó si el *stent* dilataba la tráquea, pudiéndose identificar desde el exterior de la tráquea la zona ocupada por el *stent*. (Figuras 70 y 71) Además, la tráquea se presionó cuidadosamente para verificar que la zona que contenía el *stent* ofrecía resistencia a la compresión.



Figura 70. Imagen macroscópica. Tráquea sin *stent* presente.



Figura 71. Imagen macroscópica. Tráquea con *stent* presente, las flechas indican los extremos del *stent*.

Neovascularización: Se evaluó la presencia de vasos sanguíneos en la tráquea, clasificándose, en función de la cantidad, en tres categorías:

- *Ausencia de neovascularización:* No son visibles vasos sanguíneos de nueva formación. (Figura 72)
- *Ligera neovascularización:* Se observan vasos sanguíneos de nueva formación de pequeño calibre y/o en baja concentración. (Figura 73)
- *Severa neovascularización:* Se observan vasos sanguíneos de nueva formación de gran calibre y/o en alta concentración. (Figura 74).



Figura 72. Imagen macroscópica. Ausencia de neovascularización.



Figura 73. Imagen macroscópica. Ligera neovascularización.



Figura 74. Imagen macroscópica. Severa neovascularización.

Inflamación de la pared traqueal: Se registró si macroscópicamente la tráquea presentaba un aumento del grosor de los tejidos, así como su localización. (Figuras 75 y 76)



Figura 75. Imagen macroscópica. Ausencia de inflamación.

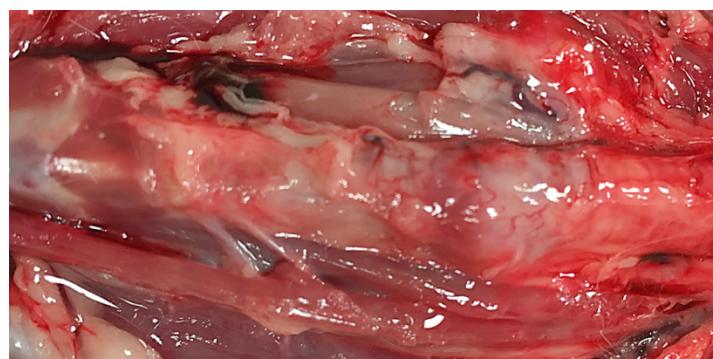


Figura 76. Imagen macroscópica. Inflamación de la pared traqueal.

6.4.9. Estudio microscópico de la tráquea

6.4.9.1. Procesado de las muestras

De cada tráquea se realizaron tres preparaciones histológicas: una de la parte craneal, una de la media y otra de la caudal. No se mantuvo la división empleada en el estudio de TC debido a que en los casos en los que el *stent* se había degradado, las referencias óseas se perdían al extraer la tráquea y las medidas realizadas en la TC no se podían extrapolar debido al acortamiento que se produce en la extracción y al debido al fijado. En el caso de las muestras que contenían *stent*, las muestras de la sección craneal y caudal contenían, respectivamente, el extremo craneal y caudal del *stent*.

Las tráqueas fijadas (figura 77) se tallaron completamente en secciones transversales (figura 78), los fragmentos obtenidos fueron colocados en sus correspondientes casetes (3 - 4 fragmento por casete) para su posterior inclusión en parafina (figura 79). Una vez incluidos, se realizaron los cortes histológicos y se tiñeron con Hematoxilina-Eosina.



Figura 77. Tráquea fijada en formaldehido 10%.



Figura 78. Tallado de la tráquea.



Figura 79. Tráquea ya tallada. El casete de la izquierda corresponde a la muestra craneal, el del centro a la de la zona media y el de la derecha a la caudal.

Como la polidioxanona es un material que se puede cortar fácilmente (incluso si la degradación no ha comenzado) no se empleó una técnica histológica para materiales duros en el procesado de las muestras que contenían un *stent*. En estos casos se utilizó la misma técnica que en las tráqueas sin *stent* (figura 80), tomándose la precaución de retirar las marcas radiopacas de oro durante el tallado.

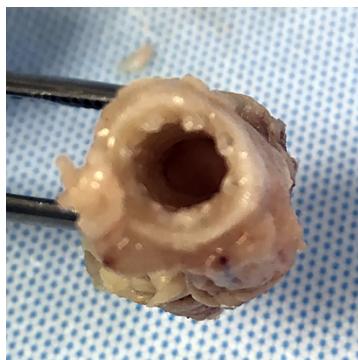


Figura 80. Tallado de una tráquea con *stent*.

6.4.9.2. Evaluación histológica

Las preparaciones histológicas fueron digitalizadas mediante un escáner para portaobjetos de campo claro Aperio (Leica Biosystems, Alemania). Las preparaciones digitalizadas se estudiaron en un ordenador con sistema operativo Windows 10 empleando el programa Amperio ImageScope, versión 12.3.2.8013 (© Leica Biosystems Pathology Imaging 2003-2016).

En análisis histológico se realizó, con el asesoramiento del médico patólogo Prof. Lostalé, empleando el sistema descrito por Serrano, [66] en el que los

parámetros evaluados son: engrosamiento epitelial, engrosamiento subepitelial, alteración epitelial, metaplasia escamosa, neovascularización, inflamación aguda, inflamación crónica y presencia de granuloma.

Los resultados se analizaron por segmentos (craneal, medio y caudal), además los valores obtenidos en cada segmento se sumaron para obtener un índice con el que poder valorar la tráquea completa.

Engrosamiento epitelial: Se midió el grosor del epitelio. En función del grosor medido se las muestras se clasificaron de la siguiente manera:

- 0: Sin engrosamiento ($\leq 50 \mu\text{m}$). (Figura 81)
- 1: Engrosamiento ligero ($> 50 - 100 \mu\text{m}$). (Figura 82)
- 2: Engrosamiento moderado ($> 100 - 150 \mu\text{m}$). (Figura 83)
- 3: Engrosamiento severo ($> 150 \mu\text{m}$). (Figura 84)

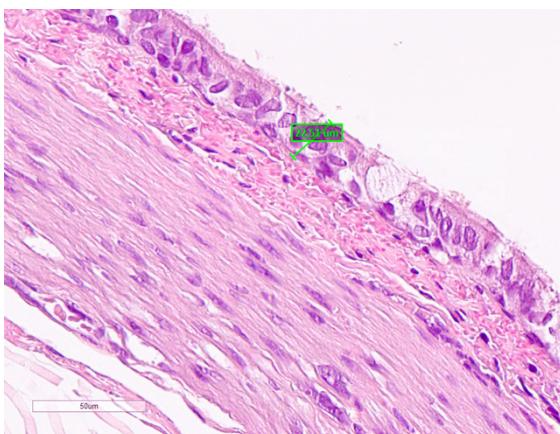


Figura 81. Imagen microscópica, H-E, 40x. Sin engrosamiento.

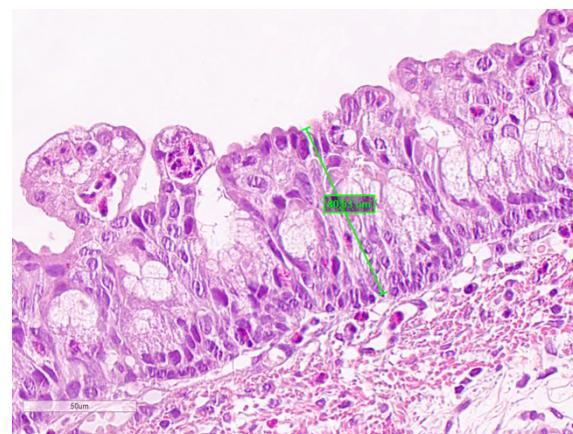


Figura 82. Imagen microscópica, H-E, 40x. Engrosamiento ligero.

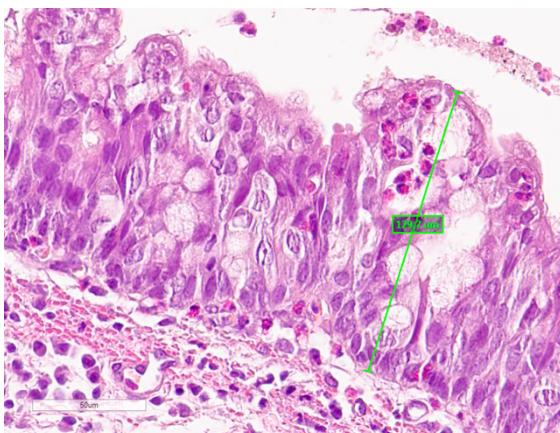


Figura 83. Imagen microscópica, H-E, 40x. Engrosamiento moderado.

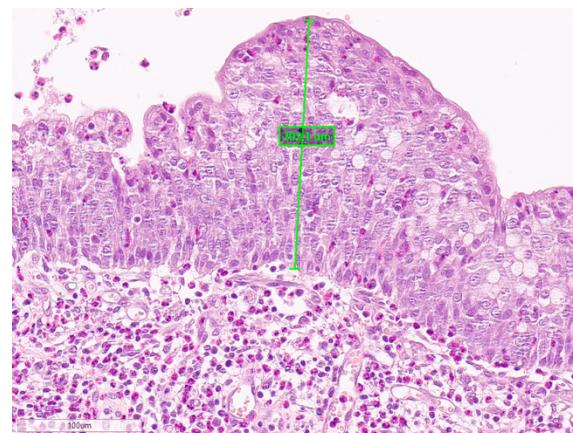


Figura 84. Imagen microscópica, H-E, 20x. Engrosamiento severo.

Engrosamiento subepitelial: las muestras se clasificaron según el grosor de la región subepitelial medida desde la membrana basal hasta el inicio del cartílago:

- 0: Sin engrosamiento ($\leq 400 \mu\text{m}$). (Figura 85)
- 1: Engrosamiento ligero ($> 400 - 600 \mu\text{m}$). (Figura 86)
- 2: Engrosamiento moderado ($> 600 - 800 \mu\text{m}$). (Figura 87)
- 3: Engrosamiento severo ($> 800 \mu\text{m}$). (Figura 88)



Figura 85. Imagen microscópica, H-E, 10x. Sin engrosamiento.

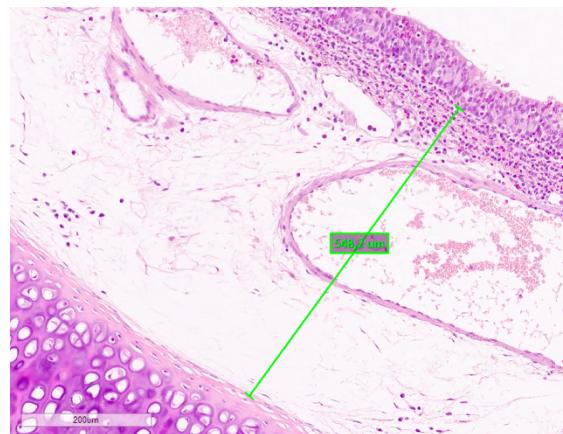


Figura 86. Imagen microscópica, H-E, 10x. Engrosamiento ligero.

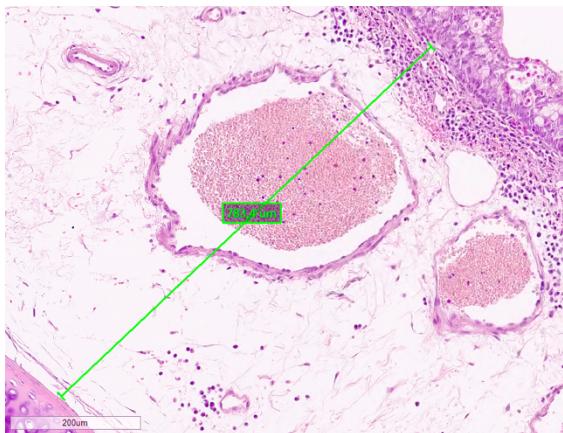


Figura 87. Imagen microscópica, H-E, 10x. Engrosamiento moderado.

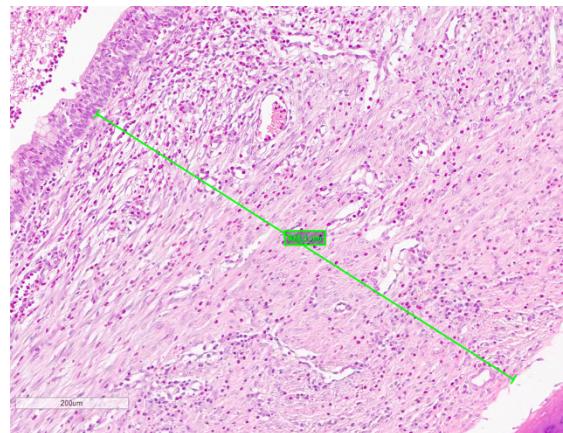


Figura 88. Imagen microscópica, H-E, 10x. Engrosamiento severo.

Alteración epitelial: El grado de alteración epitelial de las muestras se clasificó según la proporción de células ciliadas y células caliciformes. A mayor proporción de células caliciformes, mayor grado de alteración epitelial.

- 0: Sin alteración (30% células caliciformes y 70% células ciliadas). (Figura 89)
- 1: Alteración ligera (30 – 50% células caliciformes y 70 – 50% células ciliadas). (Figura 90)

- 2: Alteración moderada (50 – 70% células caliciformes y 30 – 50% células ciliadas). (Figura 91)
- 3: Alteración severa (>70% células caliciformes y <30% células ciliadas). (Figura 92)
- 4: Epitelio destruido. (Figura 93)

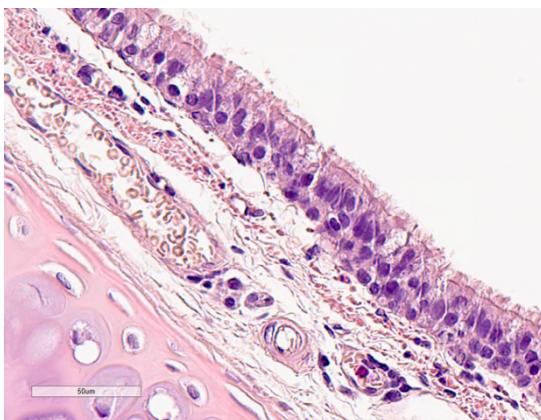


Figura 89. Imagen microscópica, H-E, 40x.
Sin alteración.

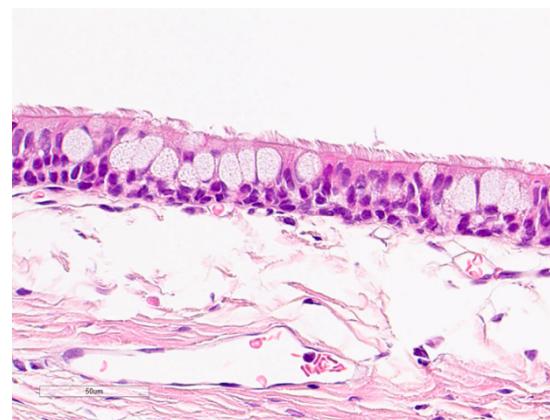


Figura 90. Imagen microscópica, H-E, 40x.
Alteración ligera.

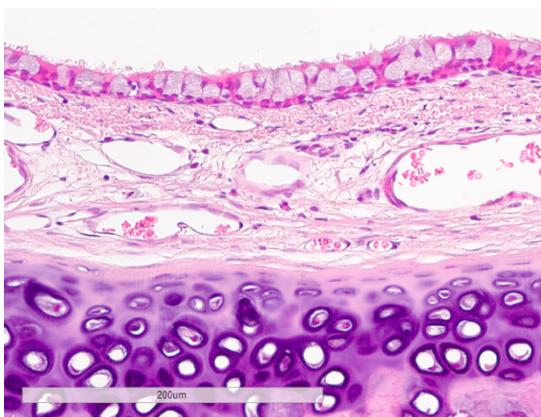


Figura 91. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Alteración moderada.

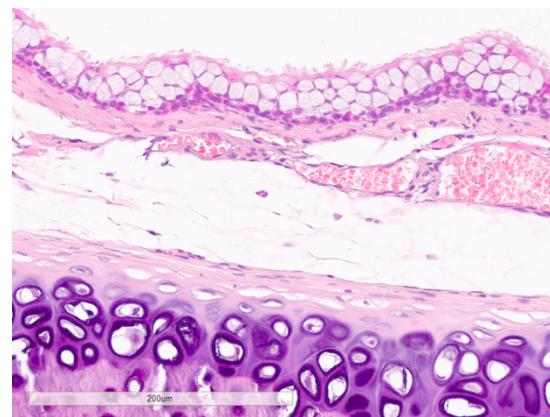


Figura 92. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Alteración severa.

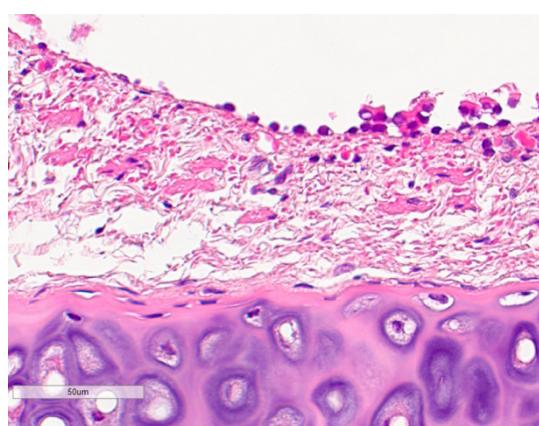


Figura 93. Imagen microscópica, H-E, 40x. Epitelio destruido.

Metaplasia escamosa: Se registró la presencia de metaplasia escamosa.

- 0: Ausencia de focos de metaplasia escamosa. (Figura 94)
- 1: Presencia de focos de metaplasia escamosa. (Figura 95)

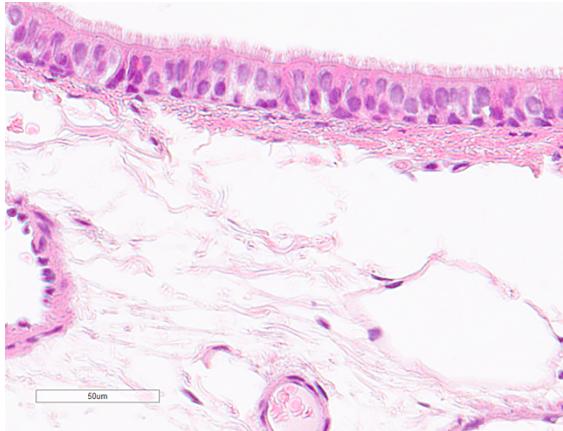


Figura 94. Imagen microscópica, H-E, 40x. Sin metaplasia escamosa presente.

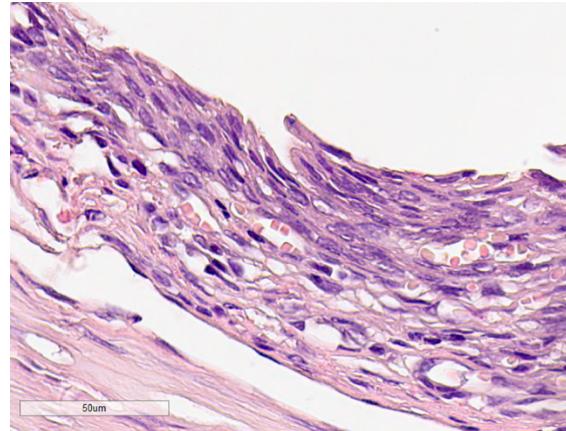


Figura 95. Imagen microscópica, H-E, 40x. Metaplasia escamosa.

Neovascularización: Se valoró la neovascularización estudiando ocho campos a $20\times$ aumentos. La clasificación se realizó por el número de nuevos vasos observados en estos campos:

- 0: Sin alteración de la cantidad (< 5 vasos / campo). (Figura 96)
- 1: Ligero aumento de la cantidad (5 - 15 vasos / campo). (Figura 97)
- 2: Grave aumento de la cantidad (> 15 vasos / campo). (Figura 98)

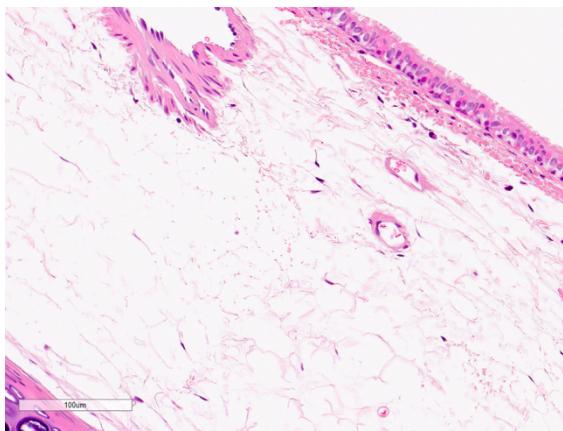


Figura 96. Imagen microscópica, H-E, 20x. Sin alteración de la cantidad.

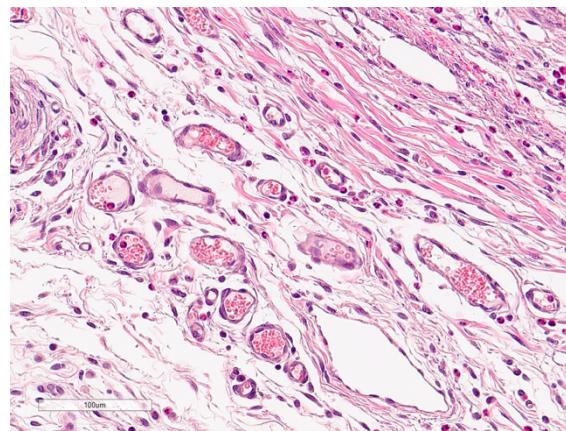


Figura 97. Imagen microscópica, H-E, 20x. Ligero aumento de la cantidad.

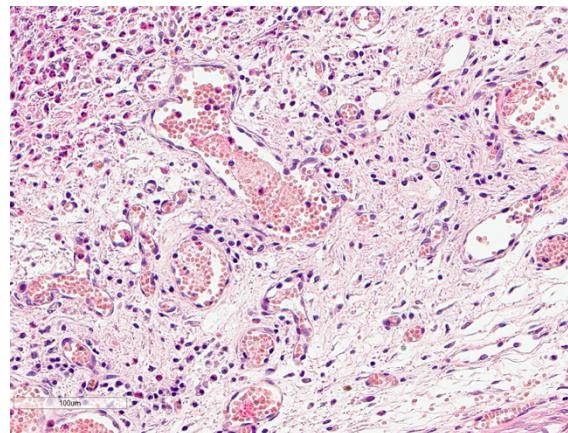


Figura 98. Imagen microscópica, H-E, 20x.

Grave aumento de la cantidad.

Inflamación aguda: Se evaluó la infiltración de células inflamatorias en las que predominaran los neutrófilos.

- 0: Sin inflamación aguda. (Figura 99)
- 1: Inflamación aguda ligera (1 – 10 focos inflamatorios). (Figura 100)
- 2: Inflamación aguda moderada (>10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración). (Figura 101)
- 3: Inflamación aguda severa (inflamación generalizada a elevada concentración). (Figura 102)

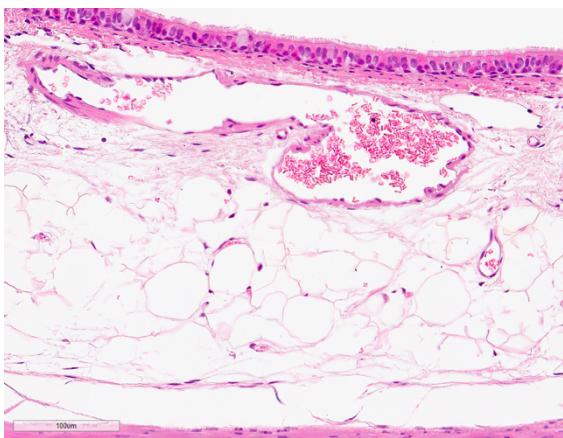


Figura 99. Imagen microscópica, H-E, 20x. Sin inflamación aguda.

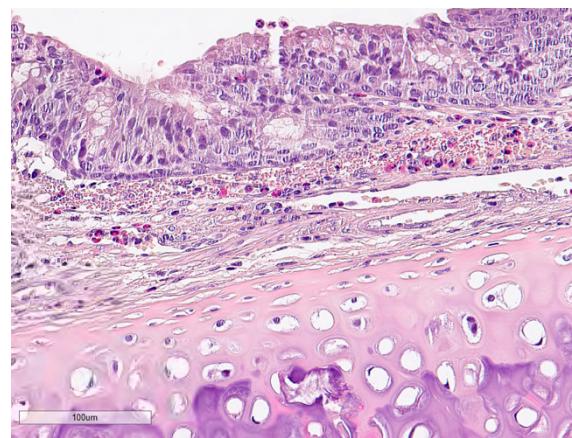


Figura 100. Imagen microscópica, H-E, 20x. Inflamación aguda ligera.

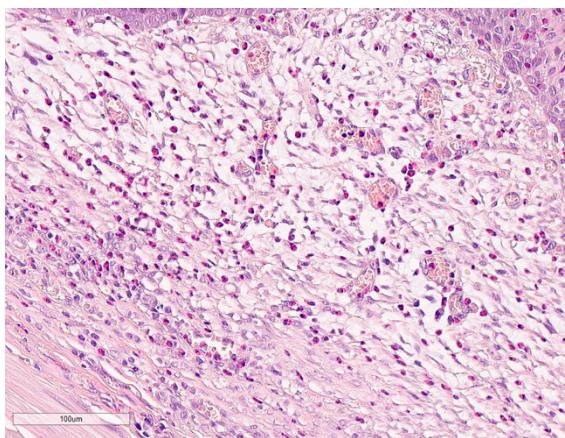


Figura 101. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Inflamación aguda moderada.

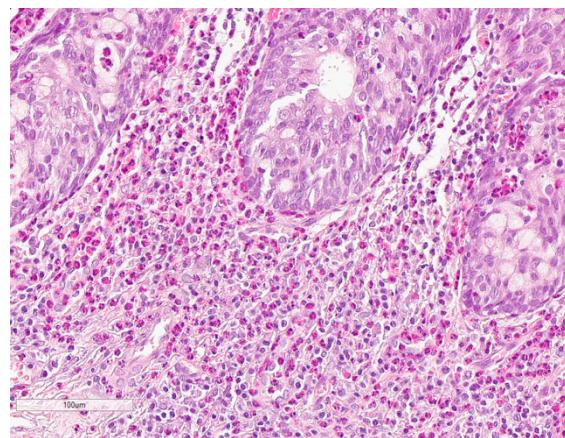


Figura 102. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Inflamación aguda severa.

Inflamación crónica: Se evaluó la infiltración de células inflamatorias en las que predominaran linfocitos e histiocitos.

- 0: Sin inflamación crónica. (Figura 103)
- 1: Inflamación crónica ligera (1 – 10 focos inflamatorios). (Figura 104)
- 2: Inflamación crónica moderada (>10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración). (Figura 105)
- 3: Inflamación crónica severa (inflamación generalizada a elevada concentración). (Figura 106)

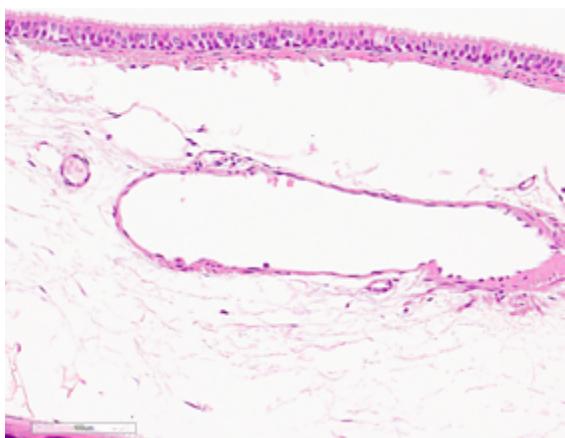


Figura 103. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Sin inflamación crónica.

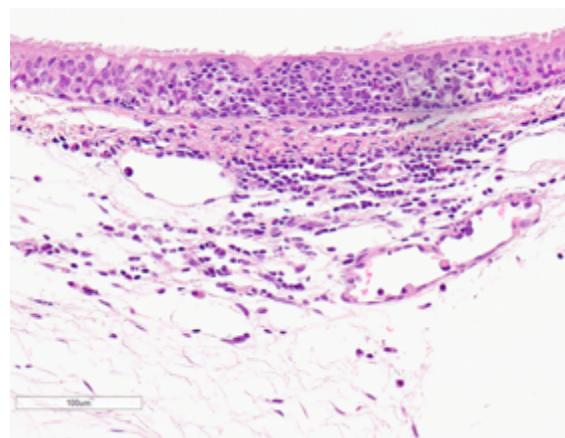


Figura 104. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Foco inflamatorio crónico.

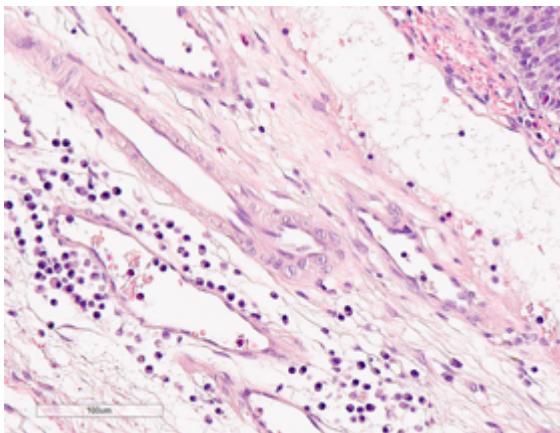


Figura 105. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Inflamación crónica generalizada a baja concentración.

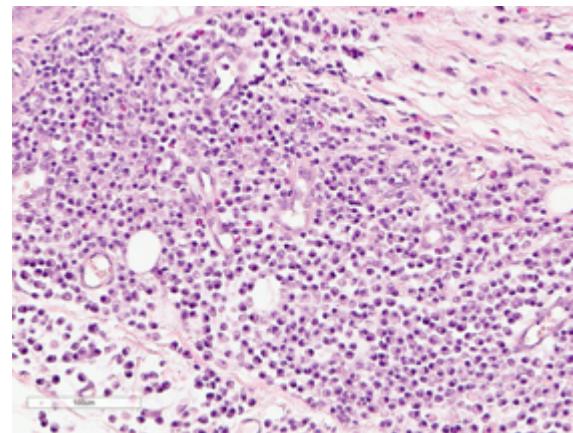


Figura 106. Imagen microscópica, H-E, 20x.
Inflamación crónica generalizada a elevada concentración.

Presencia de granuloma: Se registraron las preparaciones en busca de granulomas.

- 0: Sin formación de granuloma.
- 1: Presencia de un granuloma aislado.
- 2: Presencia de más de un granuloma.

6.4.10. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó, con el asesoramiento del doctor Guirola, empleando el programa SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Macintosh, version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.); y se estableció un error alfa igual 0,05.

Las variables cualitativas se describieron como frecuencias, expresadas en porcentaje (%); y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (media \pm DE).

Se compararon las variables cualitativas empleando la prueba Chi-cuadrado de Pearson cuando era posible, en caso contrario se utilizó la prueba de la Razón de Semejanza o la prueba exacta de Fisher.

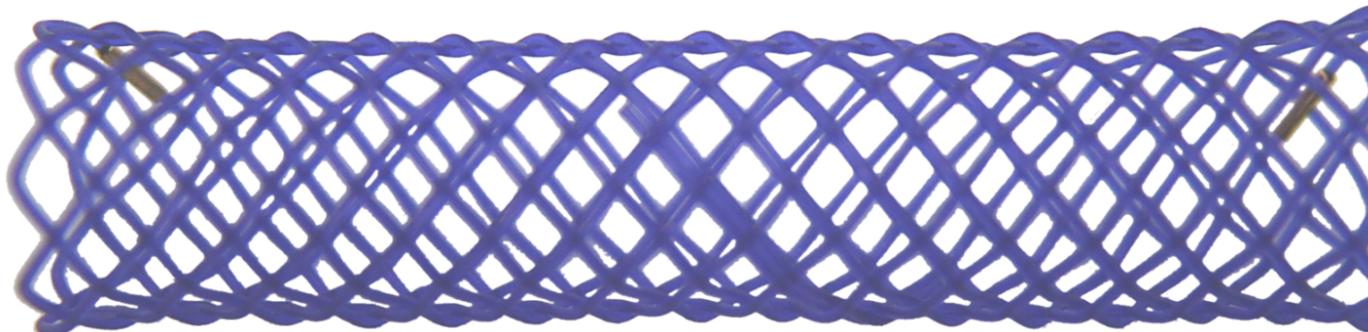
En el caso de las variables cuantitativas, previamente a realizar las comparaciones, se estudió la normalidad de cada una de ellas mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En los casos en el que las variables seguían una distribución normal, cuando se comparaban dos medias se aplicaba la prueba t de Student para muestras independientes, mientras que cuando se comparaban más de dos medidas se empleaba el análisis de varianza ANOVA. Por otro lado, si las variables no seguían

una distribución normal, las pruebas de contraste seleccionadas fueron la U de Mann-Whitney (dos medias) y la de Kruskal-Wallis (más de dos medias).

Como pruebas post hoc, se utilizó la prueba de Duncan. Cuando se empleó la prueba de Kruskal-Wallis, se realizaron las comparaciones entre parejas de variable mediante la prueba U de Mann-Whitney, en este caso, se corrigió la significación estadística obtenida mediante el ajuste de Bonferroni.

Se valoró la correlación de los resultados de los parámetros obtenidos con distintas pruebas diagnósticas y la correlación entre diferentes parámetros, para lo cual se realizó el cálculo de los coeficientes de correlación de Spearman (ρ) y sus correspondientes coeficientes de determinación (ρ^2).

7. Resultados



7. Resultados

7.1. Descripción de los grupos experimentales

En total se incluyeron 22 animales divididos en 3 grupos con diferentes tiempos de supervivencia programados: 30 días (grupo 30D), 60 días (grupo 60D) y 90 días (grupo 90D). En cada grupo había 7 animales, excepto en el grupo 90D en el que había 8 animales. Dentro de cada grupo había un animal en el que no se implantó un *stent* (control negativo).

El peso medio de los animales fue de $4,61 \pm 0,52$ kg, con un mínimo de 4,01 kg y un máximo de 5,90 kg. No se observaron diferencias entre grupos ni entre controles y animales implantados. (Tablas 6 y 7)

Tabla 6. Pesos (kg) según el tiempo de supervivencia programado.

	n	Media ± DE	min	max
30 días	7	$4,69 \pm 0,60$	4,10	5,90
60 días	7	$4,71 \pm 0,46$	4,30	5,50
90 días	8	$4,45 \pm 0,51$	4,01	5,60
Total	22	$4,61 \pm 0,52$	4,01	5,90

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,278$

Tabla 7. Pesos (kg) según animales implantados con un *stent* y controles negativos.

	n	Media ± DE	min	max
Stent	19	$4,62 \pm 0,55$	4,01	5,90
Control	3	$4,52 \pm 0,28$	4,25	4,80
Total	22	$4,61 \pm 0,52$	4,01	5,90

Significación según prueba U de Mann-Whitney: $p = 0,924$

7.2. Resultados de las implantaciones de los *stents*

El éxito técnico de las intervenciones fue del 100%, siendo posible la implantación del *stent* biodegradable en todos los casos.

Ningún animal murió durante los procedimientos quirúrgicos. Durante los procedimientos surgieron pequeñas complicaciones en 4 casos (18,2%). En dos casos, al retirar la guía se enganchó su punta en J en el *stent*, siendo necesario maniobrar con cuidado para poder retirarla sin desplazar el *stent*. En un caso, se produjo un desgarro en la tráquea al realizar la dilatación del acceso, siendo necesario un punto de sutura adicional para cerrar el defecto; y en otro caso se produjo el un desgarro en la tráquea al realizar la sutura entre anillos. Todas estas complicaciones fueron resueltas sin dificultad y se clasificaron como de grado 1. No se observaron diferencias entre grupos ni entre controles y animales implantados, ni según animales implantados con un *stent* y controles negativos. (Tablas 8 y 9)

Tabla 8. Complicaciones aparecidas durante los procedimientos quirúrgicos según el tiempo de supervivencia programado. Clasificación adaptada (Filippiadis *et al* 2017 [254]).

Grupo	n	Sin complicaciones	Con complicaciones (grado)					
			1	2	3	4	5	6
30D	7	22,7%	9,1%	0%	0%	0%	0%	0%
60D	7	27,3%	4,5%	0%	0%	0%	0%	0%
90D	8	31,8%	4,5%	0%	0%	0%	0%	0%
Total	22	81,8%	18,2%	0%	0%	0%	0%	0%

Prueba de la razón de verosimilitudes: p = 0,699

Tabla 9. Complicaciones aparecidas durante los procedimientos quirúrgicos según animales implantados con un *stent* y controles negativos. Clasificación adaptada (Filippiadis *et al* 2017 [254]).

Grupo	n	Sin complicaciones	Con complicaciones (grado)					
			1	2	3	4	5	6
Stent	19	68,2%	18,2%	0%	0%	0%	0%	0%
Control	3	13,6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Total	22	81,8%	18,2%	0%	0%	0%	0%	0%

Prueba exacta de Fisher: p = 1,000

7.3. Resultados del seguimiento clínico

7.3.1. Mortalidad durante el seguimiento clínico

Ningún animal murió ni fue necesario practicarle la eutanasia durante el tiempo de supervivencia programado.

7.3.2. Evolución de los síntomas respiratorios

En ninguna de las evaluaciones se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de los síntomas respiratorios en función de si se trataba de un control negativo o de un animal implantado. (Tabla 10)

Tabla 10. Síntomas respiratorios en controles y animales implantados

	Grupo	Síntomas (grado)				p*
		Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	
Día 1	Control	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	47,4%	52,6%	0,0%	0,0%	
Día 3	Control	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	0,571
	Stent	42,1%	57,9%	0,0%	0,0%	
Semana 1	Control	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	57,9%	42,1%	0,0%	0,0%	
Semana 2	Control	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	47,4%	52,6%	0,0%	0,0%	
Semana 3	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	89,5%	0,0%	10,5%	0,0%	
Semana 4	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	73,7%	26,3%	0,0%	0,0%	
Semana 5	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Stent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Semana 6	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	92,3%	7,7%	0,0%	0,0%	
Semana 7	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Stent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Semana 8	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Stent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Semana 9	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	69,2%	30,8%	0,0%	0,0%	
Semana 10	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,000
	Stent	85,7%	14,3%	0,0%	0,0%	
Semana 11	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Stent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Semana 12	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Stent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Semana 13	Control	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Stent	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

* Significación según prueba exacta de Fisher

Síntomas respiratorios de grado 1 (síntomas respiratorios leves únicamente al sufrir estrés) fueron observados en todas las evaluaciones hasta la semana 10, con excepción de las semanas 5, 7 y 8. En la evaluación en la que más síntomas de grado 1 se observaron fue en la del día 3, donde se registró en 12 animales (54,5%). Síntomas de grado 2 (síntomas respiratorios leves en reposo) solo fueron observados en 2 animales (9,1%) en la semana 3. En ningún momento del seguimiento clínico, hubo animales que mostraran síntomas clasificados como de grado 3 (síntomas respiratorios graves). La frecuencia de aparición de síntomas respiratorios es significativamente diferente en función del tiempo posintervención ($p < 0,001$). (Tabla 11)

Tabla 11. Evolución de los síntomas en el tiempo.

	Síntomas (grado)			
	0	1	2	3
Día 1	50,0%*	50,0%*	0,0%	0,0%
Día 3	45,5%*	54,5%*	0,0%	0,0%
Semana 1	59,1%*	40,9%*	0,0%	0,0%
Semana 2	50,0%*	50,0%*	0,0%	0,0%
Semana 3	90,9%	0,0%*	9,1%*	0,0%
Semana 4	77,3%	22,7%	0,0%	0,0%
Semana 5	100,0%*	0,0%*	0,0%	0,0%
Semana 6	93,3%	6,7%	0,0%	0,0%
Semana 7	100,0%*	0,0%*	0,0%	0,0%
Semana 8	100,0%*	0,0%*	0,0%	0,0%
Semana 9	73,3%	26,7%	0,0%	0,0%
Semana 10	87,5%	12,5%	0,0%	0,0%
Semana 11	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Semana 12	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Semana 13	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Prueba de la razón de verosimilitudes: $p < 0,001$

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.3.3. Pérdida de peso

Al finalizar el tiempo de supervivencia programado, 10 animales (45,5%) habían aumentado su peso corporal inicial, en 4 animales (18,2%) no había variado y 8

animales (36,4%) habían perdido peso. No se encontraron diferencias significativas entre los animales control y los implantados. (Tabla 12)

Tabla 12. Perdida de peso al finalizar el tiempo de supervivencia.

Control (n = 3)	Stent (n = 19)	Total (n = 22)
0%	42,1%	36,4%

Prueba exacta de Fisher: p = 0,273

Dentro de los animales implantados, se observó que la frecuencia de animales que habían sufrido una pérdida de peso era significativamente superior a la esperada en el grupo con un tiempo de supervivencia programado de 30 días; mientras que las frecuencias del resto de grupos eran las esperadas. (Tabla 13)

Tabla 13. Perdida de peso de los animales implantados al finalizar el tiempo de supervivencia

30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 19)
83,3%*	33,3%	14,3%	42,1%

Prueba de la razón de verosimilitudes: p = 0,029

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos

7.4. Resultados del estudio de TC

7.4.1. División de la tráquea

Las posiciones medias de las marcas radiopacas (medidas, en los estudios que estaban presentes; estimadas, en los estudios que ya se había degradado el *stent* y asignadas, en el caso de los controles negativos) fueron de $28,95 \pm 8,37$ mm desde el cricoides en las marcas craneales y de $61,59 \pm 9,08$ mm en el caso de las caudales.

No se observó que las medias difiriesen significativamente entre las posiciones asignadas de los controles y las posiciones de los *stents* implantados. (Tabla 14) Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de los animales implantados. (Tabla 15)

Tabla 14. Posiciones de las marcas radiopacas craneales y caudales

		n	Media ± DE	min	max	p*
Distancia desde cricoides a MR craneal (mm)	Control	3	28,00 ± 5,57	22	33	0,838
	Stent	19	29,11 ± 8,84	9	40	
	Total	22	28,95 ± 8,37	9	40	
Distancia desde cricoides a MR caudal (mm)	Control	3	58,00 ± 5,57	52	63	0,475
	Stent	19	62,16 ± 9,50	39	75	
	Total	22	61,59 ± 9,08	39	75	

MR: Marca radiopaca

* Significación según t de Student para muestras independientes

Tabla 15. Posiciones de las marcas radiopacas craneales y caudales en los animales implantados.

		n	Media ± DE	min	max	p*
Distancia desde cricoides a MR craneal (mm)	30D	6	30,17 ± 9,39	15	39	0,781
	60D	6	30,33 ± 8,17	21	40	
	90D	7	27,14 ± 9,91	9	36	
	Total	19	29,11 ± 8,84	9	40	
Distancia desde cricoides a MR caudal (mm)	30D	6	65,83 ± 8,73	52	74	0,310
	60D	6	63,50 ± 8,04	54	75	
	90D	7	57,86 ± 10,79	39	71	
	Total	19	62,16 ± 9,50	39	75	

MR: Marca radiopaca

* Significación según ANOVA

7.4.2. Degradación del stent

7.4.2.1. Presencia de marcas radiopacas

A los 30 días posimplantación todos los animales presentaban marcas radiopacas, a los 60 días la mitad de los animales las presentaba y a los 90 días no estaban presentes en ningún animal. Se encontraron diferencias significativas en la presencia de marcas radiopacas entre los distintos tiempos posimplantación. (Tabla 16) En los casos en los que las marcas radiopacas no estaban presentes, se buscaron las marcas radiopacas en la TC de toráx con ventana de pulmón, no encontrándose en ningún caso.

Tabla 16. Presencia de marcas radiopacas.

30 días (n = 7)	100%*
60 días (n = 6)	50%
90 días (n = 7)	0%*
Total (n = 20)	50%

Prueba de la razón de verosimilitudes: $p < 0,001$

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.4.2.2. Invaginación de la membrana traqueal

En la parte central del *stent* (sección A) la ausencia de la invaginación de la membrana traqueal coincidía con la presencia de marcas radiopacas en los estudios de TC: la invaginación apareció en el 100% de los controles y de los estudios sin presencia de marcas radiopacas, y no se detectó en el 100% de los casos en los que las marcas radiopacas estuvieron presentes; siendo significativas también las diferencias en las frecuencias entre los grupos de estudio ($p < 0,001$). En las secciones craneales no se encontraron diferencias significativas, en la B₁ se observó la invaginación en todos los casos excepto en dos casos del grupo MR+ (20,0%); mientras que en la C₁ en un caso (10,0%) del mismo grupo. En la sección B₂ la invaginación de la membrana traqueal se observó en dos casos del grupo control (66,7%), en cuatro del grupo MR+ (40,0%) y en todos los casos en el grupo MR- ($p = 0,004$). En el animal del grupo control en el que no se observó la invaginación de la membrana en B₂, tampoco se observó en C₂; en esta misma sección en el grupo MR+ se observó en tres casos (30,0%) y en el grupo MR- en nueve (90,0%) ($p = 0,016$). (Tabla 17)

Al comparar la presencia de la invaginación de la membrana traqueal entre las secciones de la tráquea no se observaron diferencias significativas en las frecuencias en los grupos control y MR-. Por otro lado, en el grupo MR+ se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$). (Tabla 18)

Tabla 17. Invaginación de la membrana traqueal.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 10)	MR- (n = 10)	p**
A	100,0%	0,0%*	100,0%*	< 0,001
B₁	100,0%	80,0%	100,0%	0,167
B₂	66,7%	40,0%*	100,0%*	0,004
C₁	100,0%	90,0%	100,0%	0,422
C₂	66,7%	30,0%*	90,0%*	0,016

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Tabla 18. Invaginación de la membrana traqueal en las distintas secciones.

	A	B₁	B₂	C₁	C₂	p**
Control (n = 3)	100,0%	100,0%	66,7%	100,0%	66,7%	0,387
MR+ (n = 10)	0,0%*	80,0%*	40,0%	90,0%*	30,0%	< 0,001
MR- (n = 10)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	90,0%*	0,509

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

7.4.3. Mediciones traqueales

7.4.3.1. Diámetro latero-lateral

- **Sección A:** Al analizar estadísticamente las medidas del diámetro latero-lateral de la luz traqueal a nivel de la parte central del *stent*, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de estudio y los controles (Tabla 19). Lo mismo sucedió cuando se comparaban las medias de los diámetros de aquellos animales en los que las marcas radiopacas estaban presentes con las de aquellos en los que estas ya no se observaban en la TC (Tabla 20).

Tabla 19. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección A.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	6,37 ± 0,68	5,60	6,91
30D	7	5,89 ± 0,65	5,05	6,87
60D	6	6,04 ± 0,21	5,82	6,30
90D	7	5,89 ± 0,64	5,16	7,08
Total	23	5,99 ± 0,55	5,05	7,08

Significación según ANOVA: $p = 0,624$

Tabla 20. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección A según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	6,37 ± 0,68	5,60	6,91
MR+	10	5,91 ± 0,53	5,05	6,87
MR-	10	5,97 ± 0,55	5,16	7,08
Total	23	5,99 ± 0,55	5,05	7,08

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: $p = 0,458$

- *Sección B₁*: En la zona craneal del *stent*, tampoco se encontraron diferencias significativas en el diámetro de la luz ni entre los distintos tiempos de supervivencia ni entre animales con el *stent* presente y con el *stent* degradado. (Tablas 21 y 22)

Tabla 21. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección B₁.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	6,48 ± 0,82	5,53	6,95
30D	7	6,18 ± 0,72	5,11	7,36
60D	6	6,95 ± 0,96	6,21	8,88
90D	7	6,33 ± 0,47	5,70	6,97
Total	23	6,47 ± 0,75	5,11	8,88

Significación según prueba de Kruskal-Wallis $p = 0,456$

Tabla 22. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección B₁ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	6,48 ± 0,82	5,53	6,95
MR+	10	6,51 ± 1,03	5,11	8,88
MR-	10	6,42 ± 0,41	5,70	6,97
Total	23	6,47 ± 0,75	5,11	8,88

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,870

- **Sección B₂:** Del mismo modo que en el segmento craneal del *stent*, en el caudal tampoco se encontraron diferencias significativas en las mediciones de los diámetros de la luz traqueal. (Tablas 23 y 24)

Tabla 23. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección B₂.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	5,84 ± 0,93	5,23	6,91
30D	7	6,19 ± 0,94	4,32	7,02
60D	6	6,49 ± 0,76	5,32	7,39
90D	7	5,80 ± 0,77	4,64	6,65
Total	23	6,10 ± 0,83	4,32	7,39

Significación según ANOVA: p = 0,491

Tabla 24. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección B₂ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	5,84 ± 0,93	5,23	6,91
MR+	10	6,46 ± 0,89	4,32	7,39
MR-	10	5,83 ± 0,68	4,64	6,65
Total	23	6,10 ± 0,83	4,32	7,39

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,087

- **Sección C₁:** En el segmento de la tráquea craneal al *stent*, las medidas del diámetro fueron mayores en los grupos 30D y 60D que en el grupo 90D, siendo esta diferencia significativa (p = 0,030). La media de ambos grupos también fue mayor que la del grupo control, pero en este caso la diferencia no fue

significativa. Tampoco se observaron diferencias significativas entre el grupo 90D y el control. (Tabla 25)

Tabla 25. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección C₁.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	5,95 ± 0,98 ^{ab}	4,85	6,70
30D	7	7,09 ± 1,13 ^b	5,63	8,92
60D	6	7,05 ± 0,77 ^b	6,13	8,33
90D	7	5,81 ± 0,57 ^a	5,16	6,62
Total	23	6,54 ± 1,02	4,85	8,92

Significación según ANOVA: p = 0,030

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

Al comparar estas medidas entre los casos con marcas radiopacas presentes y ausentes también aparecieron diferencias significativas, siendo el diámetro significativamente mayor en el grupo MR+ que el grupo control y que el grupo MR- (p = 0,011). (Tabla 26)

Tabla 26. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección C₁ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	5,95 ± 0,98 ^a	4,85	6,70
MR+	10	7,23 ± 1,01 ^b	5,63	8,92
MR-	10	6,04 ± 0,63 ^a	5,16	7,10
Total	23	6,54 ± 1,02	4,85	8,92

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: p = 0,011

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

- Sección C₂: Del mismo modo que en el segmento craneal al *stent*, en el caudal el diámetro de la luz del grupo 30D era significativamente mayor que en el 90D, además también lo era respecto al grupo control. En esta sección el grupo 60D fue significativamente diferente del grupo 90D, pero no lo fue del 30D. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos 90D y 60D. (Tabla 27)

Tabla 27. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección C₂.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	5,66 ± 0,86 ^{ab}	4,98	6,62
30D	7	7,32 ± 1,37 ^c	5,17	8,79
60D	6	6,86 ± 1,30 ^{bc}	5,09	8,86
90D	7	5,15 ± 0,69 ^a	4,20	6,13
Total	23	6,32 ± 1,41	4,20	8,86

Significación según ANOVA: p = 0,009

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

Al comparar estas medidas en función de la degradación del *stent*, se observó que las medidas del grupo MR+ eran significativamente mayores que las del grupo MR- y que de los controles (p < 0,001). (Tabla 28)

Tabla 28. Medidas del diámetro latero-lateral (mm) en la sección C₂ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	5,66 ± 0,86 ^a	4,98	6,62
MR+	10	7,48 ± 1,22 ^b	5,17	8,86
MR-	10	5,37 ± 0,74 ^a	4,20	6,48
Total	23	6,32 ± 1,41	4,20	8,86

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: p < 0,001

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

- *Comparativa entre secciones:* Al comparar las secciones de la tráquea entre si, no se observaron diferencias significativas entre los grupos control y 60D. Se encontraron diferencias significativas entre la sección A y las secciones C₁ y C₂ tanto en el grupo 30D (p = 0,046) como en el grupo MR+ (p = 0,005). En el grupo 90D existían diferencias significativas entre la sección B₁ y la C₂ (p = 0,031); mientras que en el grupo MR- estas diferencias significativas fueron entre el grupo C₂ y los grupos A, B₁ y C₁ (p = 0,009). (Tabla 29)

Tabla 29. Distribución del diámetro latero-lateral (mm) en las distintas secciones.

		n	Media ± DE	min	max	p
Control	A	3	6,37 ± 0,68 ^A	5,60	6,91	
	B ₁	3	6,48 ± 0,82 ^A	5,53	6,95	
	B ₂	3	5,84 ± 0,93 ^A	5,23	6,91	0,427*
	C ₁	3	5,95 ± 0,98 ^A	4,85	6,70	
	C ₂	3	5,66 ± 0,86 ^A	4,98	6,62	
30D	A	7	5,89 ± 0,65 ^a	5,05	6,87	
	B ₁	7	6,18 ± 0,72 ^{ab}	5,11	7,36	
	B ₂	7	6,19 ± 0,94 ^{ab}	4,32	7,02	0,046**
	C ₁	7	7,09 ± 1,13 ^b	5,63	8,92	
	C ₂	7	7,32 ± 1,37 ^b	5,17	8,79	
60D	A	6	6,04 ± 0,21 ^A	5,82	6,30	
	B ₁	6	6,95 ± 0,96 ^A	6,21	8,88	
	B ₂	6	6,49 ± 0,76 ^A	5,32	7,39	0,083*
	C ₁	6	7,05 ± 0,77 ^A	6,13	8,33	
	C ₂	6	6,86 ± 1,30 ^A	5,09	8,86	
90D	A	7	5,89 ± 0,64 ^{ab}	5,16	7,08	
	B ₁	7	6,33 ± 0,47 ^a	5,70	6,97	
	B ₂	7	5,80 ± 0,77 ^{ab}	4,64	6,65	0,031**
	C ₁	7	5,81 ± 0,57 ^{ab}	5,16	6,62	
	C ₂	7	5,15 ± 0,69 ^b	4,20	6,13	
MR+	A	10	5,91 ± 0,53 ^A	5,05	6,87	
	B ₁	10	6,51 ± 1,03 ^{AB}	5,11	8,88	
	B ₂	10	6,46 ± 0,89 ^{AB}	4,32	7,39	0,005*
	C ₁	10	7,23 ± 1,01 ^B	5,63	8,92	
	C ₂	10	7,48 ± 1,22 ^B	5,17	8,86	
MR-	A	10	5,97 ± 0,55 ^a	5,16	7,08	
	B ₁	10	6,42 ± 0,41 ^a	5,70	6,97	
	B ₂	10	5,83 ± 0,68 ^{ab}	4,64	6,65	0,009**
	C ₁	10	6,04 ± 0,63 ^a	5,16	7,10	
	C ₂	10	5,37 ± 0,74 ^b	4,20	6,48	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan (minúsculas) o la prueba U de Mann-Whitney (mayúsculas).

* Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

** Significación según ANOVA.

7.4.3.2. Área

- **Sección A:** No se encontraron diferencias significativas en las medidas del área de la luz traqueal en la parte central del *stent*. (Tablas 30 y 31)

Tabla 30. Medidas del área (cm^2) en la sección A.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	$0,2624 \pm 0,0211$	0,2420	0,2842
30D	7	$0,2679 \pm 0,0515$	0,2019	0,3429
60D	6	$0,2560 \pm 0,0360$	0,1857	0,2792
90D	7	$0,2219 \pm 0,0365$	0,1745	0,2686
Total	23	$0,2501 \pm 0,0425$	0,1745	0,3429

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,184$

Tabla 31. Medidas del área (cm^2) en la sección A según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	$0,2624 \pm 0,0211$	0,2420	0,2842
MR+	10	$0,2699 \pm 0,0422$	0,2019	0,3429
MR-	10	$0,2266 \pm 0,0378$	0,1745	0,2765
Total	23	$0,2501 \pm 0,0425$	0,1745	0,3429

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: $p = 0,057$

- **Sección B₁:** En la parte craneal del *stent* tampoco se observaron diferencias significativas al comparar los grupos en las dos clasificaciones realizadas. (Tablas 32 y 33)

Tabla 32. Medidas del área (cm^2) en la sección B₁.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	$0,3027 \pm 0,0475$	0,2697	0,3571
30D	7	$0,2821 \pm 0,0568$	0,1953	0,3877
60D	6	$0,3040 \pm 0,0478$	0,2597	0,3916
90D	7	$0,2704 \pm 0,0563$	0,2144	0,3837
Total	23	$0,2869 \pm 0,0517$	0,1953	0,3916

Significación según ANOVA: $p = 0,665$

Tabla 33. Medidas del área (cm^2) en la sección B₁ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,3027 ± 0,0475	0,2697	0,3571
MR+	10	0,2862 ± 0,0483	0,1953	0,3877
MR-	10	0,2830 ± 0,0600	0,2144	0,3916
Total	23	0,2869 ± 0,0517	0,1953	0,3916

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: $p = 0,856$

- **Sección B₂:** En el segmento del extremo distal del *stent* se observaron diferencias significativas en el área de la luz traqueal entre los grupos 90D y 30D ($p = 0,048$) y entre el grupo MR+ y los grupos control y MR- ($p < 0,001$). (Tablas 34 y 35)

Tabla 34. Medidas del área (cm^2) en la sección B₂.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,2490 ± 0,0676 ^{ab}	0,2032	0,3267
30D	7	0,3140 ± 0,0607 ^b	0,2207	0,3953
60D	6	0,3050 ± 0,0901 ^{ab}	0,1812	0,4044
90D	7	0,2189 ± 0,0281 ^a	0,1871	0,2615
Total	23	0,2742 ± 0,0728	0,1812	0,4044

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,048$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 35. Medidas del área (cm^2) en la sección B₂ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,2490 ± 0,0676 ^a	0,2032	0,3267
MR+	10	0,3345 ± 0,0605 ^b	0,2207	0,4044
MR-	10	0,2215 ± 0,0307 ^a	0,1812	0,2643
Total	23	0,2742 ± 0,0728	0,1812	0,4044

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: $p < 0,001$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

- Sección C₁: Comparando las áreas de la luz en función del tiempo posimplantación en el que se realizó la TC no se encontraron diferencias significativas (Tabla 36).

Tabla 36. Medidas del área (cm²) en la sección C₁.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,2739 ± 0,0505	0,2327	0,3302
30D	7	0,3799 ± 0,1243	0,2228	0,6113
60D	6	0,3735 ± 0,0774	0,2721	0,5096
90D	7	0,2866 ± 0,0595	0,1903	0,3861
Total	23	0,3360 ± 0,0952	0,1903	0,6113

Significación según ANOVA: 0,127

Sin embargo, al comparar estas medidas en función de la degradación del stent se observó que el área es significativamente mayor en el grupo MR+ que en el control ($p = 0,045$). (Tabla 37)

Tabla 37. Medidas del área (cm²) en la sección C₁ según degradación del stent.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,2739 ± 0,0505 ^a	0,2327	0,3302
MR+	10	0,3810 ± 0,1010 ^b	0,2228	0,6113
MR-	10	0,3007 ± 0,0600 ^{ab}	0,1903	0,3861
Total	23	0,3360 ± 0,0952	0,1903	0,6113

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: $p = 0,045$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

- Sección C₂: En la tráquea distal al stent se observaron diferencias significativas entre el grupo 90D y 30D ($p = 0,027$) y entre el grupo MR+ y MR- ($p = 0,002$). (Tablas 38 y 39)

Tabla 38. Medidas del área (cm^2) en la sección C₂.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,2816 ± 0,0923 ^{ab}	0,2252	0,3881
30D	7	0,4505 ± 0,1381 ^b	0,2322	0,6313
60D	6	0,4008 ± 0,1886 ^{ab}	0,2005	0,6678
90D	7	0,2233 ± 0,0390 ^a	0,1821	0,2808
Total	23	0,3464 ± 01553	0,1821	0,6678

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,027$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 39. Medidas del área (cm^2) en la sección C₂ según degradación del stent.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,2816 ± 0,0923 ^{ab}	0,2252	0,3881
MR+	10	0,4839 ± 0,1330 ^b	0,2322	0,6678
MR-	10	0,2283 ± 0,0382 ^a	0,1821	0,2831
Total	23	0,3464 ± 01553	0,1821	0,6678

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,002$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

- **Comparativa entre secciones:** No se observaron diferencias significativas entre las secciones en los grupos control y 60D. En el grupo 30D se observaron diferencias significativas entre la sección A y las secciones C₁ y C₂, además de entre la sección C₂ y el resto de las secciones excepto la C₁ ($p = 0,005$). También se registraron diferencias significativas en el grupo 90D entre la sección C₁ y las secciones A, B₂ y C₂ ($p = 0,020$). Clasificando en función de la degradación de los stents, se observaron diferencias significativas en ambos grupos. En el grupo MR+ se encontraban entre la sección C₂ y las secciones A y B₁ ($p < 0,001$); y en el caso del grupo MR-, entre las secciones B₁ y C₁ y el resto de las secciones ($p < 0,001$). (Tabla 40)

Tabla 40. Distribución del área (cm^2) en las distintas secciones.

		n	Media ± DE	min	max	p
Control	A	3	0,2624 ± 0,0211 ^a	0,2420	0,2842	
	B ₁	3	0,3027 ± 0,0475 ^a	0,2697	0,3571	
	B ₂	3	0,2490 ± 0,0676 ^a	0,2032	0,3267	0,848*
	C ₁	3	0,2739 ± 0,0505 ^a	0,2327	0,3302	
	C ₂	3	0,2816 ± 0,0923 ^a	0,2252	0,3881	
30D	A	7	0,2679 ± 0,0515 ^a	0,2019	0,3429	
	B ₁	7	0,2821 ± 0,0568 ^{ab}	0,1953	0,3877	
	B ₂	7	0,3140 ± 0,0607 ^{ab}	0,2207	0,3953	0,005*
	C ₁	7	0,3799 ± 0,1243 ^{bc}	0,2228	0,6113	
	C ₂	7	0,4505 ± 0,1381 ^c	0,2322	0,6313	
60D	A	6	0,2560 ± 0,0360 ^A	0,1857	0,2792	
	B ₁	6	0,3040 ± 0,0478 ^A	0,2597	0,3916	
	B ₂	6	0,3050 ± 0,0901 ^A	0,1812	0,4044	0,223**
	C ₁	6	0,3735 ± 0,0774 ^A	0,2721	0,5096	
	C ₂	6	0,4008 ± 0,1886 ^A	0,2005	0,6678	
90D	A	7	0,2219 ± 0,0365 ^a	0,1745	0,2686	
	B ₁	7	0,2704 ± 0,0563 ^{ab}	0,2144	0,3837	
	B ₂	7	0,2189 ± 0,0281 ^a	0,1871	0,2615	0,020*
	C ₁	7	0,2866 ± 0,0595 ^b	0,1903	0,3861	
	C ₂	7	0,2233 ± 0,0390 ^a	0,1821	0,2808	
MR+	A	10	0,2699 ± 0,0422 ^A	0,2019	0,3429	
	B ₁	10	0,2862 ± 0,0483 ^A	0,1953	0,3877	
	B ₂	10	0,3345 ± 0,0605 ^{AB}	0,2207	0,4044	< 0,001**
	C ₁	10	0,3810 ± 0,1010 ^{AB}	0,2228	0,6113	
	C ₂	10	0,4839 ± 0,1330 ^B	0,2322	0,6678	
MR-	A	10	0,2266 ± 0,0378 ^a	0,1745	0,2765	
	B ₁	10	0,2830 ± 0,0600 ^b	0,2144	0,3916	
	B ₂	10	0,2215 ± 0,0307 ^a	0,1812	0,2643	< 0,001*
	C ₁	10	0,3007 ± 0,0600 ^b	0,1903	0,3861	
	C ₂	10	0,2283 ± 0,0382 ^a	0,1821	0,2831	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan (minúsculas) o la prueba U de Mann-Whitney (mayúsculas).

* Significación según ANOVA.

** Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

7.4.3.3. Pared traqueal

- **Sección A:** En la parte central del *stent* se encontraron diferencias en las medidas de la pared traqueal. En el grupo 30D la pared traqueal era significativamente más gruesa que en el grupo 90D ($p = 0,014$) (Tabla 41). Por otro lado, al comparar según la degradación del *stent*, el grosor de la pared traqueal también era significativamente más grueso en el grupo MR+ que el MR- ($p = 0,002$). (Tabla 42)

Tabla 41. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección A.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	$0,98 \pm 0,02^{ab}$	0,97	1,00
30D	7	$1,60 \pm 0,41^b$	0,94	2,07
60D	6	$1,11 \pm 0,18^{ab}$	0,94	1,39
90D	7	$0,94 \pm 0,11^a$	0,78	1,11
Total	23	$1,19 \pm 0,37$	0,78	2,07

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,014$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 42. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección A según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	$0,98 \pm 0,02^{ab}$	0,97	1,00
MR+	10	$1,49 \pm 0,39^b$	0,94	2,07
MR-	10	$0,95 \pm 0,09^a$	0,78	1,11
Total	23	$1,19 \pm 0,37$	0,78	2,07

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: $p = 0,002$

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

- **Sección B₁:** Se observaron diferencias significativas entre los distintos tiempos posimplantación ($p = 0,013$), sin embargo, la significación corregida de prueba U de Mann-Whitney no mostró diferencias significativas entre ninguna de las parejas. (Tabla 43)

Tabla 43. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección B₁.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	1,02 ± 0,08 ^a	0,93	1,09
30D	7	1,78 ± 0,59 ^a	0,91	2,49
60D	6	1,28 ± 0,32 ^a	0,95	1,75
90D	7	0,97 ± 0,08 ^a	0,87	1,09
Total	23	1,30 ± 0,49	0,87	2,49

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,013

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

Al realizar la comparación entre estudios en los que el *stent* está presente y estudios en los que se ha degradado también aparecieron diferencias significativas (p = 0,001), siendo en este caso entre el grupo MR+ y los grupos control y MR-. (Tabla 44)

Tabla 44. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección B₁ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	1,02 ± 0,08 ^a	0,93	1,09
MR+	10	1,70 ± 0,52 ^b	0,91	2,49
MR-	10	1,00 ± 0,09 ^a	0,87	1,13
Total	23	1,30 ± 0,49	0,87	2,49

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: p = 0,001

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

- Sección B₂: Del mismo modo que en la sección B₁, se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (p = 0,010) sin poder determinar entre que grupos aparecían dichas diferencias (Tabla 45). Al comparar en función de la degradación del *stent*, aparecieron diferencias significativas entre el grupo MR+ y MR- (p = 0,003) (Tabla 46).

Tabla 45. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección B₂.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,89 ± 0,05 ^a	0,84	0,94
30D	7	1,53 ± 0,48 ^a	0,88	2,12
60D	6	1,14 ± 0,23 ^a	0,94	1,54
90D	7	0,90 ± 0,09 ^a	0,81	1,07
Total	23	1,16 ± 0,39	0,81	2,12

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,010

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney

Tabla 46. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección B₂ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,89 ± 0,05 ^{ab}	0,84	0,94
MR+	10	1,47 ± 0,41 ^b	0,88	2,12
MR-	10	0,92 ± 0,08 ^a	0,81	1,07
Total	23	1,16 ± 0,39	0,81	2,12

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,003

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

- *Sección C₁*: En la tráquea craneal al *stent* no se encontraron diferencias significativas en el grosor de la pared traqueal (Tablas 47 y 48)

Tabla 47. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección C₁.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,94 ± 0,12	0,85	1,07
30D	7	1,21 ± 0,28	0,91	1,65
60D	6	1,01 ± 0,10	0,88	1,16
90D	7	0,99 ± 0,06	0,91	1,06
Total	23	1,06 ± 0,19	0,85	1,65

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,181

Tabla 48. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección C₁ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,94 ± 0,12	0,85	1,07
MR+	10	1,15 ± 0,26	0,88	1,65
MR-	10	0,99 ± 0,06	0,91	1,06
Total	23	1,06 ± 0,19	0,85	1,65

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de Kruskal-Wallis: p = 0,177

- **Sección C₂:** En la tráquea caudal al *stent* no se encontraron diferencias significativas entre grupos (tabla 49), aunque si que se encontraron al comparar en función de la degradación del *stent* (p = 0,040), sin poder determinarse entre que parejas se daban estas diferencias. (Tabla 50)

Tabla 49. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección C₂.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,98 ± 0,12 ^{ab}	0,91	1,12
30D	7	1,09 ± 0,19 ^b	0,79	1,36
60D	6	0,99 ± 0,11 ^{ab}	0,83	1,14
90D	7	0,87 ± 0,07 ^a	0,75	0,98
Total	23	0,98 ± 0,15	0,75	1,36

Significación según ANOVA: p = 0,054

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

Tabla 50. Medidas de la pared traqueal (mm) en la sección C₂ según degradación del *stent*.

	n	Media ± DE	min	max
Control	3	0,98 ± 0,12 ^a	0,91	1,12
MR+	10	1,07 ± 0,18 ^a	0,79	1,36
MR-	10	0,90 ± 0,07 ^a	0,75	0,98
Total	23	0,98 ± 0,15	0,75	1,36

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según ANOVA: p = 0,040

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan.

- *Comparativa entre secciones:* Al comparar las medidas del grosor de la pared traqueal entre las distintas secciones dentro de un mismo grupo no se encontraron diferencias significativas ni en el grupo control ni en los grupos 60D y 90D. En el grupo 30D se encontraron diferencias significativas entre la sección A y la sección C₂; además, de entre la sección B₁ y las secciones C₁ y C₂ ($p = 0,023$). En el grupo MR+ se encontraron diferencias significativas entre las secciones ($p = 0,008$), sin que la prueba U de Mann-Whitney pudiera determinar entre que secciones aparecen dichas diferencias. En el grupo MR- se observan diferencias significativas ($p = 0,041$) entre la sección C₂ y las secciones C₁ y B₁. (Tabla 51)

Tabla 51. Distribución de las medidas de la pared traqueal (mm) en las distintas secciones.

		n	Media ± DE	min	max	p
Control	A	3	0,98 ± 0,02 ^a	0,97	1,00	0,484*
	B ₁	3	1,02 ± 0,08 ^a	0,93	1,09	
	B ₂	3	0,89 ± 0,05 ^a	0,84	0,94	
	C ₁	3	0,94 ± 0,12 ^a	0,85	1,07	
	C ₂	3	0,98 ± 0,12 ^a	0,91	1,12	
30D	A	7	1,60 ± 0,41 ^{ab}	0,94	2,07	0,023*
	B ₁	7	1,78 ± 0,59 ^b	0,91	2,49	
	B ₂	7	1,53 ± 0,48 ^{abc}	0,88	2,12	
	C ₁	7	1,21 ± 0,28 ^{ac}	0,91	1,65	
	C ₂	7	1,09 ± 0,19 ^c	0,79	1,36	
60D	A	6	1,11 ± 0,18 ^A	0,94	1,39	0,260**
	B ₁	6	1,28 ± 0,32 ^A	0,95	1,75	
	B ₂	6	1,14 ± 0,23 ^A	0,94	1,54	
	C ₁	6	1,01 ± 0,10 ^A	0,88	1,16	
	C ₂	6	0,99 ± 0,11 ^A	0,83	1,14	
90D	A	7	0,94 ± 0,11 ^{ab}	0,78	1,11	0,122*
	B ₁	7	0,97 ± 0,08 ^{ab}	0,87	1,09	
	B ₂	7	0,90 ± 0,09 ^{ab}	0,81	1,07	
	C ₁	7	0,99 ± 0,06 ^a	0,91	1,06	
	C ₂	7	0,87 ± 0,07 ^b	0,75	0,98	

Tabla 51 (continuación). Distribución de las medidas de la pared traqueal (mm) en las distintas secciones.

	n	Media ± DE	min	max	p
MR+	A	10	1,49 ± 0,39 ^A	0,94	2,07
	B ₁	10	1,70 ± 0,52 ^A	0,91	2,49
	B ₂	10	1,47 ± 0,41 ^A	0,88	2,12
	C ₁	10	1,15 ± 0,26 ^A	0,88	1,65
	C ₂	10	1,07 ± 0,18 ^A	0,79	1,36
MR-	A	10	0,95 ± 0,09 ^{ab}	0,78	1,11
	B ₁	10	1,00 ± 0,09 ^a	0,87	1,13
	B ₂	10	0,92 ± 0,08 ^{ab}	0,81	1,07
	C ₁	10	0,99 ± 0,06 ^a	0,91	1,06
	C ₂	10	0,90 ± 0,07 ^b	0,75	0,98

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba de Duncan (minúsculas) o la prueba U de Mann-Whitney (mayúsculas).

* Significación según ANOVA.

** Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

7.4.4. Presencia de granulomas

En total se encontraron siete imágenes compatibles con granuloma en los estudios de tomografía computarizada. En ningún animal se localizó más de una imagen compatible con granuloma. La localización de los posibles granulomas se detalla en la tabla 52. No se observó que existieran diferencias significativas en la localización.

Tabla 52. Localización de imágenes compatibles con granuloma (n = 7)

Sección de la tráquea	Localización transversal			
	D	V	LI	LD
A	0,0%	0,0%	0,0%	14,3%
B ₁	42,9%	0,0%	0,0%	0,0%
B ₂	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
C ₁	28,6%	0,0%	0,0%	14,3%
C ₂	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Prueba de la razón de verosimilitudes: p = 0,102

En las TC realizadas 30 días después de la implantación se observó una imagen compatible con un granuloma en tres casos; en las realizadas 60 días después en dos; y en las de los 90 días en dos casos. No se encontró ninguna imagen sospechosa en ningún estudio del grupo control. En ninguna de las secciones de la tráquea se encontró la existencia de diferencias significativas entre los grupos. (Tabla 53)

Tabla 53. Imágenes compatibles con granuloma.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 7)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 23)	p*
A	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	4,3%	0,420
B₁	0,0%	14,3%	0,0%	28,6%	13,0%	0,296
B₂	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
C₁	0,0%	28,6%	16,7%	0,0%	13,0%	0,258
C₂	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

*Significación según prueba de la razón de verosimilitudes

Al analizar la presencia de posibles granulomas en función de la degradación del *stent*, se observó que cuando había presencia de marcas radiopacas se apreciaron imágenes sospechosas en tres estudios; mientras que se observaron en cuatro estudios en los que no estaban presentes las marcas radiopacas. En este caso tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos. (Tabla 54)

Tabla 54. Imágenes compatibles con granuloma según degradación del *stent*.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 10)	MR- (n = 10)	Total (n = 23)	p*
A	0,0%	0,0%	10,0%	4,3%	0,422
B₁	0,0%	10,0%	20,0%	13,0%	0,522
B₂	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
C₁	0,0%	20,0%	10,0%	13,0%	0,522
C₂	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de la razón de verosimilitudes

7.5. Resultados de la traqueoscopia

7.5.1. Presencia del stent

En las traqueoscopias no se observó el *stent* ni fragmentos de este en ningún animal del grupo 90D ni en la mitad de los casos del grupo 60D (tabla 55), coincidiendo completamente con lo observado en las tomografías computarizadas (tabla 56).

Tabla 55. Presencia del *stent* en las traqueoscopias.

30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 19)
100,0%*	50,0%	0,0%*	47,4%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p < 0,001$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Tabla 56. Presencia del *stent* en las traqueoscopias según degradación.

MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 19)
0,0%*	100,0%*	47,4%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba exacta de Fischer: $p < 0,001$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

En aquellos casos en los que el *stent* estaba presente, se podía observar tanto los filamentos como la marca radiopaca craneal, salvo que estuvieran cubiertos por secreciones, de cualquier manera, siempre fue reconocible la estructura del *stent*. En todos los casos el filamento de polidioxanona había perdido la tinción violeta, por lo que eran transparentes. Aparentemente los *stents* estaban íntegros, no observándose roturas, fragmentos ni filamentos sueltos. En ningún caso se observó que los filamentos del *stent* estuvieran epitelizados.

7.5.2. Congestión de la mucosa

En todos los grupos se observaron casos que presentaban distintos grados de congestión de la mucosa, no existiendo diferencias significativas en las frecuencias. Cabe desatacar que 66,7% de los casos del grupo control tenían la mucosa muy enrojecida. (Tabla 57).

Al estudiar los casos en función de si el *stent* estaba presente o no, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos, sin embargo, se observó que el grupo MR- presentaba una frecuencia de casos clasificados como congestión leve significativamente superior a la frecuencia esperada. (Tabla 58)

Tabla 57. Congestión de la mucosa en las traqueoscopias.

	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
Sin congestión	33,3%	33,3%	0,0%	14,3%	18,2%
Congestión leve	0,0%	16,7%	66,7%	57,1%	40,9%
Congestión severa	66,7%	50,0%	33,3%	28,6%	40,9%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,183$

Tabla 58. Congestión de la mucosa en las traqueoscopias según degradación.

	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
Sin congestión	33,3%	22,2%	10,0%	18,2%
Congestión leve	0,0%	22,2%	70,0%*	40,9%
Congestión severa	66,7%	55,6%	20,0%	40,9%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,090$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.5.3. Inflamación de la mucosa

Únicamente un caso presentaba una inflamación severa, la cual estaba localizada en el extremo craneal del *stent*. El animal en el que apareció esta inflamación pertenecía al grupo de 30 días de supervivencia. En todos los grupos lo más frecuente fue no encontrar inflamación de ningún tipo, excepto en el grupo 30D,

en el que la frecuencia de los casos sin inflamación era significativamente menor a la frecuencia esperada. (Tabla 59)

A pesar de que entre los grupos con distintos tiempos de supervivencia no se encontraron diferencias significativas, estas si que existían entre el grupo con *stent* presente y el grupo con *stent* degradado ($p = 0,042$). No se observó inflamación de ningún tipo en el 90% de los casos en el grupo MR-, mientras que cuando el *stent* estaba presente esta frecuencia fue solo del 33,3%. (Tabla 60)

Tabla 59. Inflamación de la mucosa en las traqueoscopias.

	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
Sin inflamación	100,0%	33,3%*	66,7%	85,7%	68,2%
Inflamación leve	0,0%	50,0%	33,3%	14,3%	27,3%
Inflamación severa	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	4,5%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,257$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Tabla 60. Inflamación de la mucosa en las traqueoscopias según degradación.

	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
Sin inflamación	100,0%	33,3%*	90,0%*	68,2%
Inflamación leve	0,0%	55,6%*	10,0%	27,3%
Inflamación severa	0,0%	11,1%	0,0%	4,5%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,042$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.5.4. Acúmulo de secreciones

Lo más frecuente fue observar en las traqueoscopias una pequeña cantidad de secreciones. En los grupos 30D y 60D todos los animales presentaron algún grado de retención de secreciones, mientras que en el grupo 90D en casi la mitad de los casos no se observaron secreciones, ni se observó en ningún caso un acumulo severo. Las diferencias observadas en las frecuencias fueron significativas ($p = 0,005$). (Tabla 61)

Tabla 61. Acúmulo de secreciones en las traqueoscopias.

	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
Sin secreciones	100,0%*	0,0%	0,0%	42,9%	27,3%
Acúmulo leve	0,0%*	83,3%	66,7%	57,1%	59,1%
Acúmulo severo	0,0%	16,7%	33,3%	0,0%	13,6%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,005$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Al estudiarlos según la degradación del *stent*, se puede observar que cuando el *stent* está presente siempre había secreciones y en un 33,3% de los casos el acúmulo fue severo. Cuando el *stent* se había degradado en el 30% de los casos no se visualizaron secreciones en la traqueoscopia y en el resto de los casos hay un leve acúmulo de secreciones. (Tabla 62)

Tabla 62. Acúmulo de secreciones en las traqueoscopias según degradación.

	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
Sin secreciones	100,0%*	0,0%*	30,0%	27,3%
Acúmulo leve	0,0%*	66,7%	70,0%	59,1%
Acúmulo severo	0,0%	33,3%*	0,0%	13,6%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,002$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.5.5. Presencia de granulomas

Se observaron crecimientos puntuales de tejido en dos casos, uno en el grupo 60D y otro en el 90D (tabla 63); ambos pertenecían a animales en los que el *stent* se había degradado (tabla 64). Las dos lesiones se localizaron en la parte craneal de la tráquea y en los dos casos se había observado una lesión compatible con granuloma en las TC. Una de las lesiones estaba localizada ventralmente y la otra consistía en una banda de tejido que unía la cara ventral con la dorsal.

Tabla 63. Presencia de granulomas en las traqueoscopias.

Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
0,0%	0,0%	16,7%	14,3%	9,1%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: p = 0,521

Tabla 64. Presencia de granulomas en las traqueoscopias según degradación.

Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
0,0%	0,0%	20,0%	9,1%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: p = 0,183

7.5.6. Presencia de estenosis

Se observaron estrechamientos de la luz traqueal ocasionados por otras lesiones en dos ocasiones, una en el grupo 30D y otra en el grupo 60D. (Tabla 65) Ninguna de estas estenosis producía una reducción mayor del 50% de la luz.

Tabla 65. Presencia de estenosis en las traqueoscopias.

Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	9,1%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: p = 0,459

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

La estenosis observada en el grupo 30D estaba ocasionada por la lesión que se clasificó como «inflamación severa de la mucosa» en el apartado 7.5.3.

El estrechamiento detectado en el grupo 60D, correspondía a uno de los animales de ese grupo en el que el *stent* se había degradado por completo. (Tabla 66) Esta estenosis era caudal por una lesión clasificada como granuloma (apartado 7.5.5), la cual se trataba de una banda de tejido que adhiere las caras ventral y dorsal de las tráqueas.

Tabla 66. Presencia de estenosis en las traqueoscopias según degradación.

Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
0,0%	11,1%	10,0%	9,1%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,732$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.6. Resultados del estudio macroscópico

7.6.1. Integridad del stent

En todos los casos en los que el *stent* estaba presente, este estaba completo, por lo que los resultados de este parámetro coinciden completamente con los resultados sobre la presencia del *stent* observados en las traqueoscopias y en las tomografías computarizadas. (Tablas 67 y 68)

Tabla 67. Integridad del *stent* en la evaluación macroscópica.

30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 19)
100,0%*	50,0%	0,0%*	47,4%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p < 0,001$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Tabla 68. Integridad del *stent* en la evaluación macroscópica según degradación.

MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 19)
0,0%*	100,0%*	47,4%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba exacta de Fischer: $p < 0,001$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Todos los *stents* conservaban la suficiente fuerza radial para mantener completamente abierta la luz traqueal, aún sin tener el sostén de los tejidos adyacentes tras la extracción de la pieza anatómica. Además, al presionarlos, ofrecían resistencia a la compresión y no se rompián.

7.6.2. Grado de neovascularización

El grado de neovascularización descendió a medida que aumentaba el tiempo transcurrido desde la implantación del *stent*. (Tabla 69) De esta manera, en el grupo 30D todas las tráqueas presentaban neovascularización; a los 60 días en la mitad de los casos no se observó ningún fenómeno de neovascularización, si bien, en los casos que apareció (33,3%), esta fue severa (al igual que el grupo 30D); mientras que en el grupo 90D solo una tráquea presentó signos de neovascularización leve. Estas diferencias entre los grupos fueron significativas ($p = 0,006$).

Tabla 69. Neovascularización en la evaluación macroscópica.

	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
Sin neovascularización	100,0%	0,0%*	50,0%	85,7%*	54,5%
Neovascularización leve	0,0%	66,7%*	16,7%	14,3%	27,3%
Neovascularización severa	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	18,2%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,006$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Estas diferencias fueron más significativas al comparar las tráqueas que conservaron el *stent* con las que ya no lo conservaban ($p < 0,001$). Cuando el *stent* estaba presente todas las tráqueas presentaron algún grado de neovascularización, por el contrario, solamente en un caso de las tráqueas en la que ya se había degradado el *stent* se observó una ligera neovascularización. (Tabla 70)

Tabla 70. Neovascularización en la evaluación macroscópica según degradación.

	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
Sin neovascularización	100,0%	0,0%*	90,0%*	54,5%
Neovascularización leve	0,0%	55,6%*	10,0%	27,3%
Neovascularización severa	0,0%	44,4%*	0,0%*	18,2%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p < 0,001$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.6.3. Inflamación de la pared traqueal

En el estudio macroscópico externo de las piezas anatómicas, solamente en una tráquea se observó la inflamación de la pared traqueal, que correspondía al grupo 30D (tabla 71) y por lo tanto su *stent* no estaba degradado (tabla 72). Este espécimen era el mismo que fue clasificado como «inflamación severa de la mucosa» en el estudio traqueoscópico (apartado 7.5.3). La inflamación estaba localizada principalmente en los extremos del *stent*, siendo más intensa en el extremo craneal.

Tabla 71. Presencia de inflamación en la evaluación macroscópica.

Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)
0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	4,5%

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,435$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

Tabla 72. Presencia de inflamación en la evaluación macroscópica según degradación.

Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)
0,0%	11,1%	0,0%	4,5%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Significación según prueba de la razón de verosimilitudes: $p = 0,395$

*Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

7.7. Resultados del estudio microscópico

7.7.1. Incidencias en el procesado

El tallado de las tráqueas con *stent* presente se pudo realizar en todos los casos. Sin embargo, en la mayoría de los casos el *stent* se separaba de la superficie de la tráquea al realizar el corte, perdiéndose parte del material del *stent*, e incluso, en ocasiones perdiéndose el segmento completo del *stent*. (Figura 107) Durante el corte de las muestras en el micrótomo no produjeron problemas debidos a la presencia del *stent*.



Figura 107. Fragmento del *stent* perdido durante el tallado.

7.7.2. Resultados de la evaluación histológica

En el grupo control no se encontraron alteraciones en ninguno de los parámetros histológicos estudiados.

En la histología de todas aquellas tráqueas en las que el *stent* estaba presente en el momento del tallado se observó la presencia de impresiones en el epitelio causadas por el *stent*, además en la mayoría de los casos se encontraron también cortes de filamentos del *stent*. (Figuras 108 y 109) También se observó que, si bien en torno a algunos filamentos se producía un crecimiento del epitelio, en ningún caso se observó la epitelización del *stent*. (Figura 110) Teniendo en cuenta que en todas las preparaciones histológicas, solamente en un caso se encontró un filamento aislado

que estaba totalmente rodeado de tejido (figura 111), sin encontrarse otros indicios que indicaran la epitelización del *stent*.

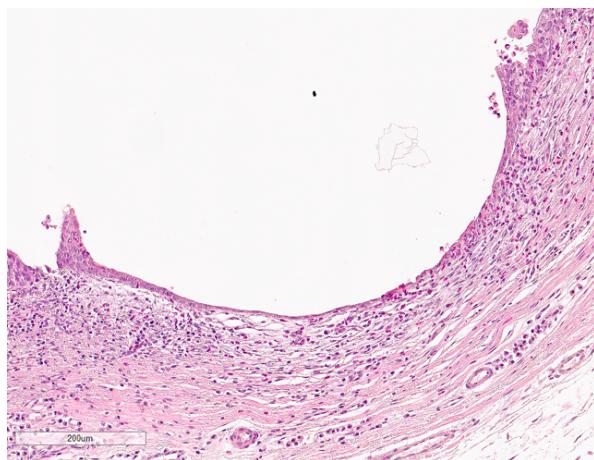


Figura 108. Imagen microscópica, H-E, 10x.
Impresión causa por un filamento en el epitelio.

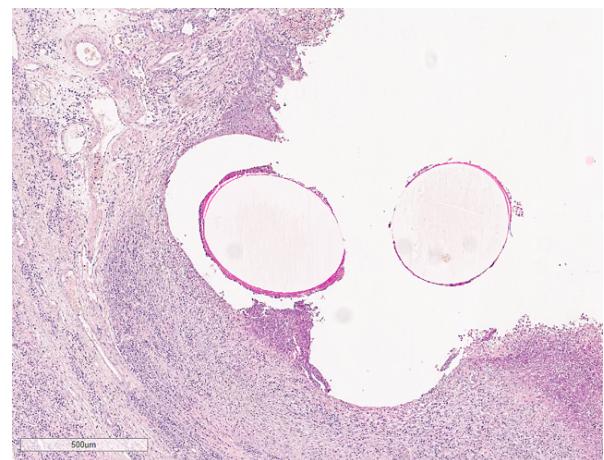


Figura 109. Imagen microscópica, H-E, 4x.
Filamentos del *stent* y sus impresiones.

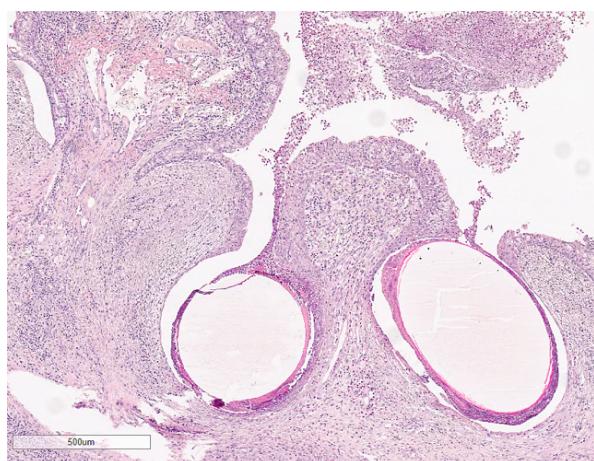


Figura 110. Imagen microscópica, H-E, 4x.
Crecimiento del epitelio en torno a un filamento
sin llegar a epitelizarlo.

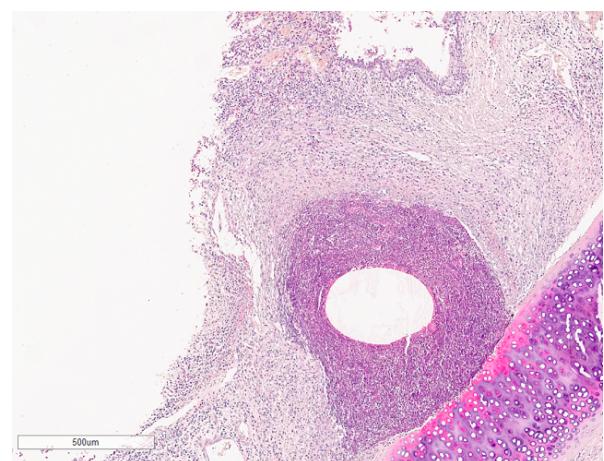


Figura 111. Imagen microscópica, H-E, 4x.
Filamento completamente rodeado por tejido.

Dentro de cada grupo se realizaron, para cada parámetro, comparaciones entre las tres secciones. En los extremos se observaron más alteraciones que en la parte media, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las distintas secciones en ningún caso, con la excepción de un caso (inflamación crónica en el grupo MR-), en el cual las diferencias eran significativas.

7.7.2.1. Engrosamiento epitelial

La graduación del engrosamiento epitelial se muestra en la tabla 73. En el grupo 30D se produjo un engrosamiento epitelial en la mayoría de los casos, con la excepción de un caso en la sección craneal y de dos casos en la media. Salvo en un caso de la sección craneal, el engrosamiento epitelial fue clasificado como ligero.

A los 60 días posimplantación, todos los animales habían desarrollado un engrosamiento epitelial ligero. Únicamente en un segmento de un individuo no se encontró que el grosor epitelial estuviera aumentado.

En el grupo 90D también se presentó con mayor frecuencia un engrosamiento de grado 1, no presentándose engrosamiento en un caso en las secciones craneal y caudal, y en dos en la sección media.

Tanto en la sección caudal como en la craneal se encontraron diferencias significativas en la gradación entre los distintos grupos, no observándose en la sección media.

Tabla 73. Grado de engrosamiento epitelial.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%*	16,7%	0,0%	14,3%	22,7%
	Grado 1	0,0%*	66,7%	100,0%	85,7%	72,7%
	Grado 2	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	4,5%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Media	Grado 0	100,0%*	33,3%	16,7%	28,6%	36,4%
	Grado 1	0,0%*	66,7%	83,3%	71,4%	63,6%
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Caudal	Grado 0	100,0%*	0,0%	0,0%	14,3%	18,2%
	Grado 1	0,0%*	100,0%	100,0%	85,7%	81,8%
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Al estudiar el grado de engrosamiento epitelial en función de la degradación (tabla 74) sí que se observaron diferencias significativas en todas las secciones. Sin embargo, cabe destacar que las frecuencias entre los casos con *stent* presente y en los que se ha degradado son similares, siendo las frecuencias que son significativamente mayores o menores a las esperadas las correspondientes al grupo control.

Tabla 74. Grado de engrosamiento epitelial según degradación.

Sección de la tráquea		Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%*	11,1%	10,0%	22,7%	0,015
	Grado 1	0,0%*	77,8%	90,0%	72,7%	
	Grado 2	0,0%	11,1%	0,0%	4,5%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Media	Grado 0	100,0%*	22,2%	30,0%	36,4%	0,029
	Grado 1	0,0%*	77,8%	70,0%	63,6%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Caudal	Grado 0	100,0%*	0,0%	10,0%	18,2%	0,001
	Grado 1	0,0%*	100,0%	90,0%	81,8%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

En el índice del engrosamiento epitelial (tabla 75), que estudia el engrosamiento epitelial en la tráquea completa, se observó que el grosor era mayor en el grupo 60D. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,033$), aunque no se pudo determinar entre qué grupos se daban estas diferencias.

Al estudiar el índice según la degradación epitelial se observó que los grupos MR+ y MR- no son diferentes entre sí, pero en este caso sí que ambos fueron diferentes del grupo control.

Tabla 75. Índice del engrosamiento epitelial.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	0,033
30D	6	2,67 ± 1,03 ^a	1	4	
60D	6	2,83 ± 0,41 ^a	2	3	
90D	7	2,43 ± 1,13 ^a	0	3	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	0,012
MR+	9	2,78 ± 0,83 ^b	1	4	
MR-	10	2,50 ± 0,97 ^b	0	3	
Total	22	2,27 ± 1,24	0	4	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.2. Engrosamiento subepitelial

Fue frecuente observar que cuando una muestra era clasificada como «sin engrosamiento subepitelial», dicho espacio aparecía más estrecho de lo normal presentando, además, el tejido conjuntivo más denso. (Figura 112) Dentro de esta categoría se encontraban todos los casos de los grupos control y 90D y la mayoría de los grupos 60D y 90D. (Tabla 76)

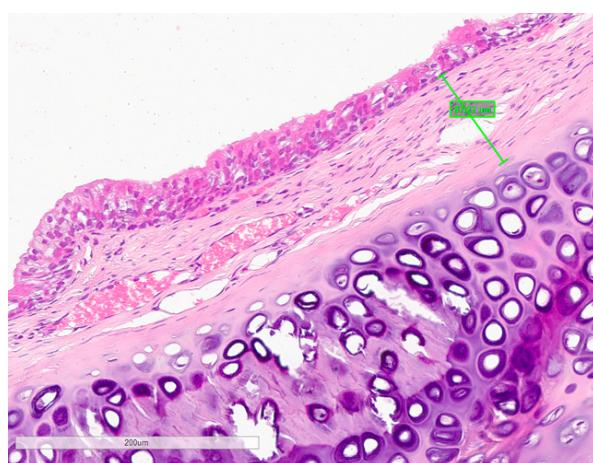


Figura 112. Espacio subepitelial reducido.

En todos los casos en los que se observó engrosamiento, este fue ligero; excepto en dos casos en los que el engrosamiento fue moderado (ambos en el segmento craneal). En ningún caso se clasificó ninguna muestra como engrosamiento epitelial severo.

Tabla 76. Grado de engrosamiento subepitelial.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%	50,0%	50,0%	100,0%*	0,166
	Grado 1	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	
	Grado 2	0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Media	Grado 0	100,0%	83,3%	83,3%	100,0%	0,459
	Grado 1	0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Caudal	Grado 0	100,0%	66,7%	83,3%	100,0%	0,214
	Grado 1	0,0%	33,3%	16,7%	0,0%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Después de clasificar los resultados según la degradación del *stent*, se observó que en todos los casos en los que el *stent* se había degradado no había engrosamiento subepitelial. (Tabla 77) Tanto en el extremo craneal como en el caudal se encontraron diferencias significativas, presentando MR+ una frecuencia de engrosamiento ligero significativamente mayor al esperado y una frecuencia de ausencia de engrosamiento significativamente menor. En el segmento craneal esta circunstancia se invertía en el grupo MR-.

En el índice del engrosamiento subepitelial también se encontraron diferencias significativas únicamente al estudiarse los resultados según la degradación del *stent* ($p = 0,004$). Los grupos MR+ y MR- son significativamente diferentes entre sí, sin embargo, no lo son respecto al grupo control. (Tabla 78)

Tabla 77. Grado de engrosamiento subepitelial según degradación.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%	33,3%*	100,0%*	0,006
	Grado 1	0,0%	44,4%*	0,0%*	
	Grado 2	0,0%	22,2%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	
Media	Grado 0	100,0%	77,8%	100,0%	0,144
	Grado 1	0,0%	22,2%	0,0%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	
Caudal	Grado 0	100,0%	66,7%*	100,0%	0,048
	Grado 1	0,0%	33,3%*	0,0%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor (p < 0,05) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Tabla 78. Índice del engrosamiento subepitelial.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00	0	0	0,094
30D	6	1,17 ± 1,60	0	4	
60D	6	1,00 ± 1,55	0	4	
90D	7	0,00 ± 0,00	0	0	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^{ab}	0	0	0,004
MR+	9	1,44 ± 1,59 ^a	0	4	
MR-	10	0,00 ± 0,00 ^b	0	0	
Total	22	0,59 ± 1,22	0	4	

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.3. Alteración epitelial

En todos los casos existía un epitelio valorable, por lo que ninguna muestra fue clasificada como una alteración epitelial de grado 4 (tabla 79). El mayor grado de alteración se observó a los 60 días, grupo en el que en todos los casos aparece algún grado de alteración epitelial, siendo esta severa en ambos extremos en un caso y en el segmento medio el 50% de los casos fueron clasificados de grado 2 (en el resto de los grupos solo se observó alteración epitelial ligera).

A los 90 días posimplantación, excepto en un caso del segmento caudal en el que no se observa alteración, todos los casos presentaron una alteración epitelial ligera.

Tabla 79. Grado de alteración epitelial.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%*	0,0%	0,0%	0,0%	13,6%
	Grado 1	0,0%*	66,7%	50,0%	100,0%*	63,6%
	Grado 2	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	18,2%
	Grado 3	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	4,5%
	Grado 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Medio	Grado 0	100,0%*	33,3%	0,0%	0,0%	22,7%
	Grado 1	0,0%*	66,7%	50,0%	100,0%*	63,6%
	Grado 2	0,0%	0,0%	50,0%*	0,0%	13,6%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Grado 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Caudal	Grado 0	100,0%*	0,0%	16,7%	14,3%	22,7%
	Grado 1	0,0%*	66,7%	33,3%	85,7%*	54,5%
	Grado 2	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	18,2%
	Grado 3	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	4,5%
	Grado 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Tras estudiar estos resultados en función de la degradación del stent se observó que los casos más graves estaban en el grupo MR-. (Tabla 80) En los segmentos craneales y caudales las frecuencias de presentación de los distintos

grados de alteración en los grupos MR+ y MR- fueron similares. Sin embargo, en el segmento medio existían diferencias significativas en las frecuencias de sin alteración y alteración moderada.

Tabla 80. Grado de alteración epitelial según degradación.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%*	0,0%	0,0%	13,6%
	Grado 1	0,0%*	77,8%	70,0%	63,6%
	Grado 2	0,0%	22,2%	20,0%	18,2%
	Grado 3	0,0%	0,0%	10,0%	4,5%
	Grado 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Media	Grado 0	100,0%*	22,2%	0,0%*	22,7%
	Grado 1	0,0%*	77,8%	70,0%	63,6%
	Grado 2	0,0%	0,0%	30,0%*	13,6%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Grado 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Caudal	Grado 0	100,0%*	11,1%	10,0%	22,7%
	Grado 1	0,0%*	66,7%	60,0%	54,5%
	Grado 2	0,0%	22,2%	20,0%	18,2%
	Grado 3	0,0%	0,0%	10,0%	4,5%
	Grado 4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

En el índice de la alteración epitelial, al ser estudiado según los distintos tiempos de supervivencia, se observó que el grupo 60D es el que presenta un mayor índice medio, sin embargo, no fue significativamente diferente del resto de grupos. De los animales implantados, el grupo con un menor índice fue el 90 D, aunque persistió la alteración epitelial, siendo significativamente diferente del grupo control. (Tabla 81) La media de los casos en los que el stent se había degradado no fue significativamente diferente de la media de los que no se había degradado; y ambas fueron significativamente diferentes del grupo control.

Tabla 81. Índice de la alteración epitelial.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	0,017
30D	6	3,33 ± 1,03 ^{ab}	2	5	
60D	6	4,67 ± 2,34 ^{ab}	2	8	
90D	7	2,86 ± 0,38 ^b	2	3	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
MR+	9	3,11 ± 0,93 ^b	2	5	0,010
MR-	10	4,00 ± 1,94 ^b	2	8	
Total	22	3,09 ± 1,93	0	8	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.4. Metaplasia escamosa

Se detectó presencia de metaplasia escamosa en todos los animales del grupo con 30 días de supervivencia y en ningún caso del grupo con 90 días. A los 60 días la mitad de los casos en todas las secciones presentaron metaplasia escamosa. (Tabla 82)

Tabla 82. Presencia de metaplasia escamosa.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	0,0%	83,3%*	50,0%	0,0%*	36,4%	0,002
Media	0,0%	100,0%*	50,0%	0,0%*	40,9%	< 0,001
Caudal	0,0%	83,3%*	50,0%	0,0%*	36,4%	0,002

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Estos resultados son más reveladores al relacionarlos con la presencia del *stent*, ya que no se observó metaplasia escamosa en los casos en los que se había degradado el *stent*. Mientras que se observó metaplasia escamosa en todos los casos, menos en un caso en el extremo craneal y otro en el caudal, en los que el *stent* estaba

presente. (Tabla 83) Además, los focos de metaplasia escamosa estaban localizados en las impresiones causadas por el *stent* en el epitelio o en sus proximidades.

Tabla 83. Presencia de metaplasia escamosa según degradación.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	0,0%	88,9%*	0,0%*	36,4%	< 0,001
Media	0,0%	100,0%*	0,0%*	40,9%	< 0,001
Caudal	0,0%	88,9%*	0,0%*	36,4%	< 0,001

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Lógicamente, al ser los resultados tan similares entre los segmentos, el índice de metaplasia escamosa fue muy similar a los resultados en los distintos segmentos. El índice a los 30 días fue significativamente diferente que, a los 90 días, no habiendo diferencias entre este último y el grupo control. (Tabla 84) Tampoco existieron diferencias entre el grupo MR- y el grupo control, siendo el índice del grupo con presencia de *stent* significativamente diferente de ambos grupos.

Tabla 84. Índice de metaplasia escamosa.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00 ^{ab}	0	0	
30D	6	2,67 ± 0,82 ^a	1	3	
60D	6	1,50 ± 1,64 ^{ab}	0	3	0,003
90D	7	0,00 ± 0,00 ^b	0	0	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
MR+	9	2,78 ± 0,67 ^b	1	3	< 0,001
MR-	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
Total	22	1,14 ± 1,46	0	3	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.5. Neovascularización

En el grupo con una supervivencia programada de 30 días no se detectó un aumento del número de vasos en el 16,7% de los casos en los tres segmentos; en general se produjo un ligero aumento en el número de vasos, salvo en dos casos (uno en el segmento craneal y otro en el caudal) en los que el aumento se consideró grave. (Tabla 85)

En los tres segmentos, a los 60 días en el 50% de los animales no se observó un aumento del número de vasos; no detectándose en ningún caso a los 90 días posimplantación.

Tabla 85. Grado de neovascularización.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%	16,7%*	50,0%	100,0%*	63,6%
	Grado 1	0,0%	66,7%*	33,3%	0,0%*	27,3%
	Grado 2	0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	9,1%
Media	Grado 0	100,0%	16,7%*	50,0%	100,0%*	63,6%
	Grado 1	0,0%	83,3%*	50,0%	0,0%*	36,4%
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Caudal	Grado 0	100,0%	16,7%*	50,0%	100,0%*	63,6%
	Grado 1	0,0%	66,7%*	50,0%	0,0%*	31,8%
	Grado 2	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	4,5%

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Al estudiar la neovascularización según la degradación del *stent* ocurre algo similar que al estudiar la metaplasia escamosa. Solamente se observó neovascularización en el grupo con *stent* presente, sin observarse en ningún caso en los que el *stent* ya había desaparecido, ya que los casos del grupo 60D que presentaban un aumento del número de vasos correspondían a aquellos en los que el *stent* no se había degradado. (Tabla 86)

Tabla 86. Grado de neovascularización según degradación.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%	11,1%*	100,0%*	63,6%
	Grado 1	0,0%	66,7%*	0,0%*	27,3%
	Grado 2	0,0%	22,2%	0,0%	9,1%
Media	Grado 0	100,0%	11,1%*	100,0%*	63,6%
	Grado 1	0,0%	88,9%*	0,0%*	36,4%
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Caudal	Grado 0	100,0%	11,1%*	100,0%*	63,6%
	Grado 1	0,0%	77,8%*	0,0%*	31,8%
	Grado 2	0,0%	11,1%	0,0%	4,5%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

En el índice de neovascularización se pudo observar como el máximo nivel de neovascularización apareció a los 30 días descendiendo hasta un índice de 0 en el grupo de los 90 días. (Tabla 87). También, se observó como no hay diferencias entre el grupo MR- y el grupo control, presentando únicamente puntuación el grupo MR+.

Tabla 87. Índice de neovascularización.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00 ^{ab}	0	0	0,013
30D	6	2,83 ± 1,60 ^a	0	5	
60D	6	1,67 ± 1,86 ^{ab}	0	4	
90D	7	0,00 ± 0,00 ^b	0	0	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
MR+	9	3,00 ± 1,32 ^b	0	5	< 0,001
MR-	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
Total	22	1,23 ± 1,72	0	5	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.6. Inflamación aguda

La infiltración del tejido por neutrófilos se observó en los tiempos de supervivencia más cortos, no estando presente en ningún caso a los 90 días posimplantación. (Tabla 88) En las zonas correspondientes a ambos extremos a los 30 días existía algún grado de inflamación aguda en el 66,7% de los casos, mientras que a los 60 días el porcentaje se redujo al 33,3%, si bien los casos que presentaban una inflamación aguda severa se observaron a los 60 días (sección craneal y media).

Tabla 88. Grado de inflamación aguda.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%	33,3%*	66,7%	100,0%	72,7%
	Grado 1	0,0%	33,3%	16,7%	0,0%	13,6%
	Grado 2	0,0%	33,3%*	0,0%	0,0%	9,1%
	Grado 3	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	4,5%
Media	Grado 0	100,0%	50,0%	50,0%	100,0%*	72,7%
	Grado 1	0,0%	33,3%	16,7%	0,0%	13,6%
	Grado 2	0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	9,1%
	Grado 3	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	4,5%
Caudal	Grado 0	100,0%	33,3%*	66,7%	100,0%	72,7%
	Grado 1	0,0%	33,3%	16,7%	0,0%	13,6%
	Grado 2	0,0%	33,3%	16,7%	0,0%	13,6%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Del mismo modo que lo observado en otros parámetros, solamente apareció inflamación aguda en los casos en los que el *stent* no se había degradado. (Tabla 89)

En el índice inflamación aguda no se alcanzaron puntuaciones muy altas (la puntuación máxima es de 3). A los 30 días se observó la media del índice más alta, descendiendo ésta hasta el cero registrado a los 90 días. (Tabla 90) Estudiando el índice según la degradación, el índice del grupo MR+ fue significativamente mayor que el del grupo MR-, sin embargo, las diferencias no fueron significativas con el grupo control.

Tabla 89. Grado de inflamación aguda según degradación.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%	33,3%*	100,0%*	72,7%
	Grado 1	0,0%	33,3%*	0,0%	13,6%
	Grado 2	0,0%	22,2%	0,0%	9,1%
	Grado 3	0,0%	11,1%	0,0%	4,5%
Media	Grado 0	100,0%	33,3%*	100,0%*	72,7%
	Grado 1	0,0%	33,3%*	0,0%	13,6%
	Grado 2	0,0%	22,2%	0,0%	9,1%
	Grado 3	0,0%	11,1%	0,0%	4,5%
Caudal	Grado 0	100,0%	33,3%*	100,0%*	72,7%
	Grado 1	0,0%	33,3%*	0,0%	13,6%
	Grado 2	0,0%	33,3%	0,0%	13,6%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

Tabla 90. Índice inflamación aguda.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	0,043
30D	6	1,00 ± 0,89 ^a	0	2	
60D	6	0,67 ± 1,21 ^a	0	3	
90D	7	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^{ab}	0	0	0,001
MR+	9	1,11 ± 1,05 ^a	0	3	
MR-	10	0,00 ± 0,00 ^b	0	0	
Total	22	0,48 ± 0,87	0	3	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.7. Inflamación crónica

La sección media fue la zona más afectada en cuanto a la inflamación crónica, detectándose en todos los grupos en la totalidad de los casos. Además, en esta sección se localizaron los casos con mayor grado (inflamación crónica moderada). En la sección caudal no se observaron diferencias significativas en las frecuencias. En ninguna de las muestras se identificó la presencia de inflamación crónica severa. (Tabla 91)

Tabla 91. Grado de inflamación crónica.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	30D (n = 6)	60D (n = 6)	90D (n = 7)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%*	33,3%	0,0%	14,3%	0,006
	Grado 1	0,0%*	66,7%	100,0%	85,7%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Media	Grado 0	100,0%*	0,0%	0,0%	0,0%	0,001
	Grado 1	0,0%*	100,0%	66,7%	100,0%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	33,3%*	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Caudal	Grado 0	100,0%*	16,7%	33,3%	28,6%	0,060
	Grado 1	0,0%*	83,3%	66,7%	71,4%	
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

En los casos en los que el *stent* se había degradado predominaron los casos clasificados como inflamación crónica ligera sobre en los que no se encontraron inflamación crónica, sin encontrarse casos de mayor gravedad. En los casos en los que el *stent* estuvo presente también fue más frecuente la presencia de inflamación crónica que su ausencia, estando localizado en este grupo los casos de inflamación crónica moderada. (Tabla 92) En el grupo MR- se encontraron diferencias significativas ($p = 0,029$) al comparar las frecuencias entre las tres secciones, siendo en la zona caudal la frecuencia de ausencia de inflamación crónica (40,0%)

significativamente mayor de lo esperado y la frecuencia de inflamación crónica ligera (60,0%) significativamente menor de lo esperado.

Tabla 92. Grado de inflamación crónica según degradación.

Sección de la tráquea	Control (n = 3)	MR+ (n = 9)	MR- (n = 10)	Total (n = 22)	p**
Craneal	Grado 0	100,0%*	22,2%	10,0%	27,3%
	Grado 1	0,0%*	77,8%	90,0%	72,7%
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Media	Grado 0	100,0%*	0,0%	0,0%	13,6%
	Grado 1	0,0%*	77,8%	100,0%*	77,3%
	Grado 2	0,0%	22,2%	0,0%	9,1%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Caudal	Grado 0	100,0%*	11,1%*	40,0%	36,4%
	Grado 1	0,0%*	88,9%*	60,0%	63,6%
	Grado 2	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Grado 3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

* Valor observado significativamente menor o mayor ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos.

** Significación según prueba de la razón de verosimilitudes.

En el índice inflamación crónica se observó la puntuación más alta en el grupo de 60 días de supervivencia, existiendo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,027$), pero no se pudo determinar entre que grupos se dieron dichas diferencias. Al clasificar el índice en función de la degradación del *stent* se observó que ambos grupos fueron estadísticamente iguales entre si y significativamente diferentes del grupo control. (Tabla 93)

Tabla 93. Índice inflamación crónica.

	n	Media ± DE	min	max	p*
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	0,027
30D	6	2,50 ± 0,84 ^a	1	3	
60D	6	3,00 ± 0,89 ^a	2	4	
90D	7	2,57 ± 0,53 ^a	2	3	
Control	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	
MR+	9	2,89 ± 0,93 ^b	1	4	0,008
MR-	10	2,50 ± 0,53 ^b	2	3	
Total	22	2,32 ± 1,17	0	4	

MR+: Presencia de marcas radiopacas. MR-: Ausencia de marcas radiopacas.

*Significación según prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores con el mismo superíndice indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos según la prueba U de Mann-Whitney.

7.7.2.8. Presencia de granulomas

Después de revisar todas las muestras histológicas, prestando especial atención aquellas que habían presentado imágenes compatibles con granuloma en la tomografía computarizada y la traqueoscopia, no se localizó la presencia de ningún granuloma.

7.8. Correlación de los resultados

7.8.1. Correlación entre el mismo parámetro valorado en diferentes pruebas diagnósticas

La correlación obtenida entre los resultados de diferentes pruebas diagnósticas para un mismo parámetro se muestra en la tabla 94.

Se observó correlación positiva en los siguientes parámetros:

- Neovascularización observada en el estudio anatomopatológico macroscópico y microscópico en un 71,6%.
- Inflamación en la valoración microscópica y endoscópica en un 32,0%

La correlación en el engrosamiento observado en el estudio histológico y el grosor de la pared medido en las TC no fue estadísticamente significativa.

Tabla 94. Correlación entre las valoraciones de un mismo parámetro evaluado en pruebas diagnósticas diferentes

Parámetro	Pruebas diagnosticas	n	p	p²	p
Neovascularización	Estudio macroscópico	22	0,846	0,716	<0,001
	Estudio microscópico				
Inflamación aguda y crónica	Estudio microscópico	22	0,566	0,320	0,006
	Traqueoscopia				
Engrosamiento	Estudio microscópico	22	0,221	0,049	0,323
	TC (grosor pared)				

p: Coeficiente de correlación de Spearman; p²: Coeficiente de determinación

7.8.2. Correlación entre diferentes parámetros

En la tabla 95 se muestra el estudio la correlación de diferentes parámetros que podrían estar relacionados.

Tabla 95. Correlación entre diferentes parámetros

Parámetro	Pruebas diagnosticas	n	p	p²	p				
Ganancia de peso	Estudio microscópico	22	-0,551	0,304	0,008				
Suma índices histológicos	Estudio microscópico	22	0,384	0,147	0,078				
Alteración epitelial	Estudio microscópico	22	0,034	0,001	0,879				
Acúmulo de secreciones	Traqueoscopia	22	0,059	0,003	0,793				
Neovascularización	Estudio macroscópico	22	0,562	0,316	0,006				
Congestión	Traqueoscopia	22	0,562	0,316	0,006				
Neovascularización	Estudio microscópico	22	0,059	0,003	0,793				
Congestión	Traqueoscopia								
Engrosamiento	TC (grosor pared)	22	0,562	0,316	0,006				
Inflamación aguda y crónica	Estudio microscópico								

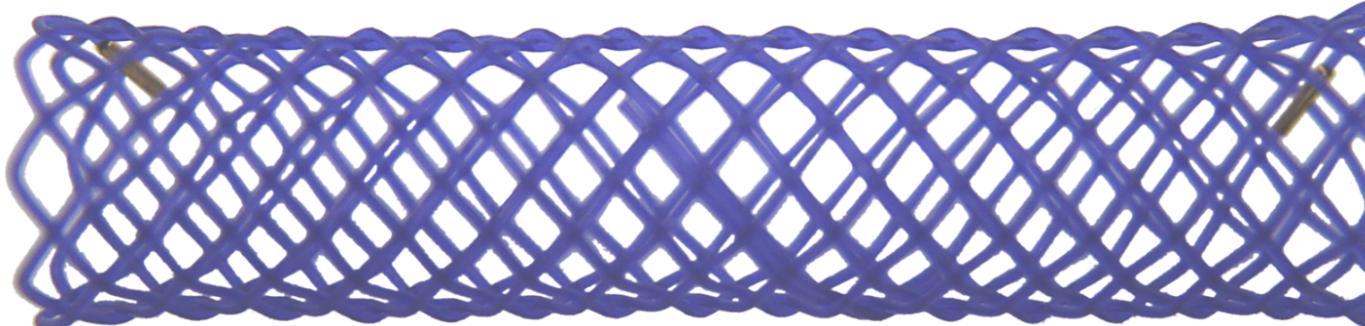
p: Coeficiente de correlación de Spearman; p²: Coeficiente de determinación

Entre la ganancia de peso y la suma de los índices de los distintos parámetros histológicos estudiados se detectó una correlación negativa en el 30,4%. Mientras que se observó una correlación positiva entre el grosor de la pared traqueal medido en las TC y la inflamación observada en los estudios microscópicos en el 31,6%.

Por otro lado, no fueron estadísticamente significativas las correlaciones observadas entre:

- Alteración epitelial del estudio histológico y acúmulo de secreciones en las traqueoscopias.
- Congestión en el estudio traqueoscópico y neovascularización tanto en el estudio microscópico como macroscópico.

8. Discusión



8. Discusión

Para muchos autores, los tratamientos de elección de las estenosis benignas son los quirúrgicos, reservando los tratamientos broncoscópicos para aquellos pacientes que no sean candidatos quirúrgicos. El tratamiento quirúrgico de este tipo de estenosis es la resección del segmento estenótico y posterior anastomosis. El motivo de esta preferencia es la alta tasa de recurrencia de las técnicas endoscópicas. [1,11,12] Según el origen de la estenosis benigna, el tratamiento varía. En el caso de la traqueomalacia en pacientes adultos es la traqueobroncoplastia; [5,10] mientras que, en niños, al mejorar la malacia con el crecimiento, las técnicas quirúrgicas más empleadas son las pexias, con las que se libera a las vías aéreas de la presión que ejercen sobre ellas las estructuras adyacentes. [176,180] En las obstrucciones malignas de las vías aéreas el tratamiento definitivo también incluye el tratamiento quirúrgico, además de la quimioterapia y/o la radioterapia. [2]

Sin embargo, tanto en casos benignos como malignos, hay autores que prefieren emplear en primer lugar las técnicas mínimamente invasivas, que se realizan principalmente mediante broncoscopia; reservando el tratamiento quirúrgico para cuando estas técnicas fracasen o para las estenosis complejas. [5,16–18] Entre las técnicas broncoscópicas se encuentra la dilatación mediante balón de la estenosis, la ablación (mediante diferentes técnicas) y el uso de *stents* traqueobronquiales. Con el uso de estas técnicas se puede conseguir una mejoría inmediata y pueden emplearse combinadas entre ellas o con fármacos locales como la mitomicina C. [6,19] En las estenosis malignas estas técnicas mínimamente invasivas tienen gran importancia en la fase aguda, sirviendo de terapia puente. Los *stents* tienen una función paliativa, tanto aliviando los síntomas a la espera del tratamiento definitivo, como en las fases finales de tumores no operables. [2,208] Los *stents* traqueobronquiales también han sido empleados en pacientes con traqueomalacia. Se utilizan *stents* de silicona para evaluar si el paciente es candidato a una traqueobroncoplastia. Además, pueden emplearse como tratamiento cuando el paciente no es un candidato quirúrgico, y en pacientes pediátricos cuando los tratamientos médico y quirúrgico han fracasado. [5,10,175,183]

Sin embargo, el uso de *stents*, sobretodo de *stents* metálicos autoexpandibles, en estenosis traqueobronquiales benignas genera una gran controversia. La oposición

que existe al uso de *stents* en las vías aéreas por parte de algunos cirujanos torácicos y neumólogos intervencionistas es, probablemente, mayor que la que existe en otros territorios. Folch y Keyes opinan que el uso de *stents* traqueobronquiales frecuentemente provoca una reacción visceral en algunos de estos profesionales; y que la causa de estas respuestas está en el resultado de casos catastróficos en el pasado o son debidas a opiniones inculcadas por sus mentores. [24]

En la primera década del siglo XXI se notificaron importantes complicaciones a largo plazo en el uso de *stents* metálicos, las cuales se veían agravadas por la gran dificultad, o incluso imposibilidad, de retirarlos. [26,197,207] Pese a las ventajas que presentan los *stents* metálicos autoexpandibles (rápida mejoría clínica, facilidad de implantación, baja tasa de migración, permiten el transporte mucociliar y tienen una amplia luz interna), [28,30–32,37,192,195] la FDA emitió en 2005 una notificación recomendando la no utilización en la patología benigna de la tráquea. [36]

Los *stents* de silicona tienen la ventaja, respecto de los metálicos, de ser fácilmente retirables, por lo que para muchos autores son los *stents* de elección. [37,191] Sin embargo, presentan importantes inconvenientes: requieren de broncoscopia rígida para su implantación, una luz interna estrecha en relación a su diámetro externo, una alta tasa de migración, puede producirse la obstrucción del *stent* por acúmulo de moco y puede formarse tejido de granulación en los extremos. [24,31,192]

Los *stents* metálicos autoexpandibles cubiertos se desarrollaron con el fin de combinar las ventajas de los *stents* metálicos autoexpandibles, con la facilidad de retirada de los *stents* de silicona. Sin embargo, estos dispositivos siguen presentando complicaciones (migración, formación de tejido de granulación en los extremos, infección y fractura del *stent*). [31]

Como posible solución a esta problemática, el Grupo de Investigación GITMI, participó en una serie de estudios experimentales sobre el uso de *stents* metálicos liberadores de paclitaxel. La hipótesis de estos estudios era que la liberación de este fármaco antiproliferativo evitaría el sobrecrecimiento del epitelio. Los estudios consistieron en el estudio comparativo, *in vitro* e *in vivo*, de un *stent* de acero, uno de nitinol y uno de nitinol liberador de paclitaxel. El *stent* que generó una menor respuesta fue el de nitinol sin fármaco. Sin embargo, el *stent* liberador de paclitaxel ocasionó una importante destrucción del tejido traqueal y una estenosis severa en el modelo animal. Estos malos resultados pudieron ser debidos a que la dosis del fármaco

antiproliferativo cargado en el *stent* no estuviera ajustado al tejido traqueal. [66–71] No obstante, los resultados de otro estudio realizado en perros con *stents* liberadores de paclitaxel ofrecieron mejores resultados, [200] así como los mostrados por dos *stents* biodegradables liberadores de fármacos. [201,202]

Los *stents* también se aplican a otros territorios anatómicos. En las arterias coronarias, los *stents* no han demostrado aportar ninguna ventaja una vez se ha producido la cicatrización y la reendotelización, por el contrario, a largo plazo suponen una fuente de inflamación crónica y trombosis. Por este motivo se han desarrollado distintos *stents* coronarios biodegradables. Estos *stents* ejercen su función de sostén mientras se produce la remodelación de la estenosis y desparecen después, evitando la aparición de complicaciones tardías. Se han comercializado *stents* coronarios biodegradables fabricados en diferentes polímeros y metales biodegradables, la mayoría de estos dispositivos están cargados con algún tipo de fármaco antiproliferativo. [42,229]

Los *stents* de polidioxanona son, probablemente, los *stents* biodegradables más usados en territorios no vasculares. Se han aplicado clínicamente en esófago, intestino, vías biliares y vías respiratorias. [53–64,72–81] Sin embargo, con la excepción de las series publicadas por Mauri *et al* y de Gregorio *et al*, la mayoría de los trabajos no incluyen un número suficiente de casos, y todos coinciden en la necesidad de seguir estudiando este tipo de dispositivos.

Por estas razones se decidió continuar la línea investigadora sobre *stents* traqueobronquiales estudiando un *stent* biodegradable de polidioxanona. Para ello se realizó el presente trabajo en el que se estudió, mediante seguimiento clínico, TC, traqueoscopia y anatomía patológica, la respuesta que produce la implantación de este *stent* en la tráquea de un modelo animal sano (conejo).

Respecto a la implantación de los *stents* biodegradables en modelos animales, en la mayoría de los estudios no contemplan un sistema liberador del *stent*; y son implantados a través de amplias incisiones transversales de 1/3 de la circunferencia, de incisiones longitudinales que abarcaban varios anillos traqueales o durante la creación de un modelo patológico. [43–47] Sin embargo, en este estudio se implantaron mediante otra vía. Los *stents* trenzados de polidioxanona son autoexpandibles y disponen de un sistema liberador similar al de los *stents* metálicos autoexpandibles. No obstante, este sistema presenta una serie de características especiales: es poco flexible y su diámetro es considerablemente mayor al de los *stents*

metálicos (11,8 Fr, frente a los 6 – 8 Fr de los *stents* estudiados por Serrano *et al* [66,69]), además el *stent* debe cargarse en el sistema liberador en el momento de la intervención. A pesar de que la implantación de este *stent* por vía oral es factible, [48] en el presente estudio se prefirió realizar las implantaciones por vía percutánea con el fin de poder mantener la vía aérea permeable y oxigenada en todo momento, aumentando la seguridad del procedimiento. Debido a las características del sistema liberador ya comentadas, se consideró que, si se realizaba una técnica percutánea pura, existía el riesgo de provocar daños en la tráquea de los animales al realizar la dilatación del acceso; además de que se produjera un enfisema subcutáneo si no se cerraba el defecto traqueal creado. Por ello, se decidió modificar la técnica descrita por Serrano *et al*, [66,69] exponiendo quirúrgicamente la cara ventral de la tráquea y realizando la técnica de Seldinger directamente sobre la tráquea. Esta técnica modificada ofreció buenos resultados, con un 100% de éxito técnico y sólo se observaron complicaciones leves en cuatro casos, que fueron solventadas sin problemas.

La polidioxanona es un polímero biorreabsorbible que ha sido usada con frecuencia en cirugías traqueobronquiales. [11,255,256] La degradación de la polidioxanona se produce por la hidrolisis de los enlaces éster (acelerada en medio ácido) produciendo moléculas que pueden ser excretadas por orina o metabolizadas completamente en el ciclo de Krebs. [224] Por ello, este polímero puede ser clasificado como biorreabsorbible, ya que es degradado *in vivo* y reabsorbido por el metabolismo hasta su eliminación total. [211] Sin embargo, en este trabajo se ha empleado el término biodegradable por dos motivos. En primer lugar, este término aparece mayoritariamente en la bibliografía, por otro lado, los *stents* biodegradables implantados en las vías respiratorias, al estar estas comunicadas con el exterior, se fragmentan al degradarse y estos fragmentos son expulsados al exterior y no son absorbidos por el organismo. De hecho, se ha publicado la expulsión de fragmentos de *stent* con la tos en pacientes adultos, efecto descrito por un paciente como desagradable, pero sin ocasionar complicaciones [53,56] Los resultados de nuestro estudio parecen coincidir con estas situaciones en las que se produce la fragmentación del *stent* y su expulsión. Por un lado, el hecho de no haber observado la epitelización del *stent* habría permitido la expulsión de los fragmentos al no estar incluidos en la mucosa. Por otro lado, al no haber encontrado marcas radiopacas en los pulmones, cabe esperar que los fragmentos de *stent* fueron expectorados. Si bien

para confirmar esta hipótesis hubiera sido necesario recoger las deyecciones de los animales para su estudio y haber realizado el estudio histológico de los pulmones. Dentro de las complicaciones descritas en la bibliografía, las más graves se debieron a la obstrucción de un bronquio en dos pacientes pediátricos, ocasionado la muerte de uno de ellos. [64] Estas complicaciones no han sido descritas por otros autores. [58,60–62] Una explicación para que esta complicación no sucediera en los animales del estudio es que, a pesar de tener un peso y tamaño traqueal similar al de los pacientes pediátricos tratados por Sztano *et al*, son animales adultos y sanos y por lo tanto más eficaces expulsando cuerpos extraños de las vías respiratorias.

La degradación de los *stents* se produjo en algún momento comprendido entre los 30 días y los 90 días posimplantación, estando presente en el 100% de los animales del grupo 30D, el 50% del grupo 60D y en ninguno del grupo 90D. Estos datos concuerdan con los resultados de Novotny, en el cual la degradación se había completado a las 10 semanas. [48] No obstante, según otros autores la degradación del *stent* parece producirse más rápidamente en conejos que en pacientes humanos, ya que los tiempos de degradación del *stent* de polidioxanona en estenosis bronquiales postrasplante oscila entre los 105 y los 211 días, [54,55] mientras que en estenosis traqueales el tiempo es menor (86 – 94 días). [56] En pacientes pediátricos los tiempos de degradación comunicados van desde las ocho semanas a los nueve meses. [58,60–63] Estos tiempos de degradación hacen que en muchos pacientes sea necesario implantar varios *stents* consecutivos, ya que no es suficiente el tiempo durante el que el *stent* biodegradable ejerce su función para que se produzca la remodelación de la estenosis. Por ello, si bien no es necesario realizar una broncoscopia para retirar el *stent*, pueden ser necesarias intervenciones repetidas para implantar nuevos *stents* biodegradables. La ventaja que ofrecen respecto a los *stent* metálicos es que el riesgo de estas intervenciones es menor que el de retirar uno metálico.

En todos los animales en los que las marcas radiopacas estaban presentes en el estudio de tomografía computarizada, el *stent* estaba presente tanto en la traqueoscopia, como en el estudio macroscópico de la pieza anatómica, además, se observaron filamentos en el estudio microscópico. Mientras que en ningún caso en los que no había marcas radiopacas en la en las TC se observaron fragmentos o restos de *stent* en el resto de las pruebas. Cuando los *stents* aún estaban presentes, estos conservaban su integridad, sin hallarse fragmentos o *stents* fracturados en ningún

caso. Esto podría indicar que la presencia de marcas radiopacas está directamente relacionada con la presencia o ausencia del *stent* completo y que el proceso de fragmentación y expulsión de fragmentos se produce durante un corto periodo de tiempo. En un caso descrito por Stehlík *et al*, el paciente expectoró fragmentos durante diez días. [56] Para conocer con mayor precisión el momento en el que se producía la degradación del *stent*, hubiera sido necesario realizar un seguimiento de la misma cada pocos días mediante una prueba poco invasiva, como por ejemplo, radiografías. Sin embargo, toda manipulación de este tipo requiere anestesia del individuo, incrementándose el riesgo para los animales.

En los estudios de TC se observó que cuando las marcas radiopacas estaban presentes en su posición no se observaba la invaginación de la membrana traqueal en la sección correspondiente a la parte central del *stent* ($p < 0,001$ respecto a controles y *stents* degradado; $p < 0,001$ respecto a otras secciones). Este hallazgo podría utilizarse como un indicador indirecto de que el *stent* está presente y de que conserva fuerza radial suficiente para sostener, al menos, la membrana traqueal; por lo que debería ser evaluado en profundidad en futuros estudios.

Respecto al seguimiento clínico, durante el tiempo de supervivencia programado, no se produjo mortalidad ni aparecieron complicaciones que requirieran el sacrificio del animal. Estos resultados contrastan con los del estudio realizado por Serrano *et al* en conejos con diferentes *stents* metálicos, en el cual, durante el periodo de supervivencia de 90 días, se produjo un 80% de muertes relacionadas con el *stent* en el grupo implantado con un *stent* de acero, un 20% en el grupo implantado con un *stent* de nitinol y un 40% en el grupo implantado con un *stent* de nitinol liberador de paclitaxel. [66,69] Además, no se observaron síntomas respiratorios graves, siendo todos clasificados como de grado 1, con excepción de dos animales clasificados como grado 2 en la tercera semana posimplantación. Estos resultados, concuerdan con los del estudio realizado por Novotny *et al*, [48] y confirman la mayor seguridad de los *stents* de polidioxanona, respectos de los *stents* metálicos autoexpandibles.

La tomografía computarizada presentó ciertas limitaciones debido a que el *stent* de polidioxanona es radiolúcido, por lo que no se pudo observar el sobrecrecimiento del tejido sobre el *stent*, ni se pudo tener como referencia para evaluar estenosis o granulomas. Por otro lado, las marcas radiopacas de oro produjeron un intenso artefacto que dificultó el estudio de los extremos del *stent*, que es la región donde con más frecuencia aparecen los granulomas. Además, la degradación de los *stents*

dificultó el estudio de las distintas secciones traqueales, ya que al desaparecer el *stent* no se pudo conocer con absoluta certeza en qué punto de la tráquea se encontraban los extremos del *stent*. Por ello en las TC se extrapoló su posición, tomando como referencia las vértebras observadas durante la fluoroscopia de implantación. Sin embargo, en el estudio histológico, estas referencias se perdían, hecho al que hay que sumar el acortamiento de la pieza anatómica que se produce durante el fijado en formaldehido. Es por ello, que en el estudio histológico se dividió la tráquea en zona media, extremo craneal y extremo caudal, no siguiendo la división utilizada en el estudio de TC.

En los estudios de tomografía computarizada se realizaron mediciones del diámetro latero-lateral y del área de la luz traqueal, además del espesor de la pared traqueal. No se midió el diámetro ventro-dorsal, debido a la variabilidad que existe en función de la fase respiratoria. No se observaron diferencias significativas entre los diámetros y áreas de la luz entre los distintos grupos ni en función del estado de degradación del *stent*. Paradójicamente, si que se observan diferencias significativas en los segmentos craneales y caudales al *stent*, siendo el diámetro y el área de la luz significativamente mayor cuando hay un *stent* implantado, a pesar de que esté situado en otra zona de la tráquea, por lo que parece que el efecto del *stent* sobre la expansión de la luz traqueal, no solo afecta al tramo traqueal sobre el que está implantado, sino también a las zonas adyacentes.

En el grosor de la pared traqueal medido mediante TC se encontraron diferencias significativas en las secciones A, B₁ y B₂, siendo significativamente más grueso cuando el *stent* no se había degradado. Histológicamente, se observó mayoritariamente un engrosamiento epitelial leve, significativamente mayor que los controles, pero sin diferencias en función del estado de degradación el *stent*. El engrosamiento subepitelial también fue leve, pero en este caso sí que fue significativamente mayor cuando el *stent* estaba presente que cuando se había degradado. Tampoco se observó que existiera correlación entre el grosor de la pared medida en las TC y el engrosamiento observado en el estudio histológico.

En las traqueoscopias, cabe señalar la congestión severa observada en dos de los tres animales control. Respecto a este parámetro no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos, así como tampoco se observó que existiera correlación con la neovascularización, tanto estudiada a nivel macroscópico, como

microscópico. Por ello es probable que en este estudio la congestión observada mediante traqueoscopia estuviera influida por factores ajenos al *stent*.

Por otro lado, los niveles de neovascularización mostraron diferencias muy significativas. En el estudio macroscópico, todas las piezas anatómicas que contenían un *stent* mostraron un grado de neovascularización leve o severo, mientras que únicamente una en las muestras en las que se había degradado el *stent* presentaba un grado de neovascularización leve ($p > 0,001$). Los resultados del estudio microscópico fueron similares, la mayoría de las muestras del grupo MR+ mostraron algún grado de neovascularización; mientras que en ninguna muestra del grupo MR- apareció neovascularización. La neovascularización estudiada en el estudio macroscópico y la analizada en el estudio microscópico mostraron una correlación positiva en un 71,6%. De este hallazgo se desprende que la presencia del *stent* provoca neovascularización de la zona.

Fue frecuente observar un acúmulo leve de secreciones en las traqueoscopias, tanto en los casos en los que el *stent* estaba presente, como en los que no lo estaba. Sin embargo, en tres casos en los que estaba el *stent* presente el acúmulo de secreciones se clasificó como severo. En ningún caso se observó que las secreciones obstruyeran la luz traqueal. El parámetro de alteración epitelial estudiado en el estudio histológico expresa la mayor o menor concentración de células caliciformes y, por lo tanto, de una mayor o menor secreción de moco. El grado de alteración epitelial creció hasta su máximo a los 60 días posimplantación, para luego decrecer en el grupo de los 90 días, lo que coincide con la cantidad de moco observada en los casos severos. Sin embargo, el índice del grupo con el *stent* degradado es mayor al del grupo con el *stent* presente, sin ser estadísticamente significativa esta diferencia. Hay que destacar que los casos más graves dentro del grupo MR- corresponden a animales del grupo con 60 días de supervivencia, por lo que cabe esperar que hubieran mejorado con el tiempo. Al estudiar la correlación entre estas dos pruebas diagnósticas, no se observó que existiera correlación entre ambas. Los casos en los que en la traqueoscopia se observó una acumulación severa de secreciones podían ser debidos al gran diámetro de los filamentos del *stent* y de la marca radiopaca (punto en el que se observó con frecuencia una retención de secreciones) y no a una mayor secreción de moco por parte de las células caliciformes.

Respecto a la inflamación, en el estudio traqueoscópico se observó como la frecuencia de aparición disminuye desde la máxima observada a los 30 días, hasta la

mínima observada a los 90 días. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. Si que lo eran al estudiar los datos en función de si el *stent* se había degradado, presentando inflamación sólo un caso del grupo MR-. Únicamente un individuo del grupo 30D (con *stent* sin degradar) fue clasificado como inflamación severa, este animal es uno de los dos en los que se observó un estrechamiento de la luz en la traqueoscopia, además es el único en el que se observó inflamación de la pared traqueal en el estudio macroscópico y en el cual la suma de los índices histológicos de todos los parámetros dio un resultado mayor. En el estudio microscópico, la inflamación aguda al ser la primera en aparecer ante un estímulo nocivo se observó únicamente en muestras que aun contenían el *stent*, no observándose en ningún caso en el cual el *stent* había desaparecido. Por el contrario, al estudiar la inflamación crónica los individuos en los que se ha degradado el *stent* también presentan inflamación de este tipo, si bien los casos clasificados como moderados solo se observaron en el grupo de 60 días. A pesar de que al comparar frecuencias y el índice de inflamación crónica en conjunto las diferencias son estadísticamente significativas, al comparar los índices de los grupos (tiempo de supervivencia y presencia del *stent*) no se encontraron diferencias significativas. En los estudios de correlación se detectó una correlación positiva entre la inflamación observada en las traqueoscopias y la observada en el estudio microscópico; además también existía una correlación positiva entre la inflamación del estudio microscópico con el grosor de la pared traqueal medido en la TC, lo cual podría indicar que el aumento del grosor de la pared en la TC se deba a un aumento de densidad de la pared traqueal y no a un crecimiento de esta hacia la luz.

La presencia de granulomas es una de las principales complicaciones que, tanto a nivel experimental como clínico, ocasionan los *stents* traqueobronquiales. [37,41,66,69,257] Los resultados del estudio de la presencia de granulomas en este trabajo son confusos. En el estudio de tomografía computarizada se localizó un total de siete imágenes compatibles con granuloma. En el estudio traqueoscópico se observó un crecimiento puntual de tejido en dos casos, en ambos casos se había observado una imagen compatible con granuloma. Es importante señalar que con el estudio traqueoscópico sólo se estudió la parte craneal de la tráquea hasta el extremo craneal del *stent*, sin embargo, de las siete posibles lesiones observadas en la TC, seis estaban localizadas en esta zona. En TC puede ser complicado diferenciar un granuloma de una acumulación de secreciones. La morfología y posición de las

lesiones observadas en la traqueoscopia son compatibles con que su origen estuviera en la traqueotomía y no fueran un efecto del *stent*. Histológicamente no se observaron granulomas en ninguna de las muestras, por lo que no se puede confirmar que las lesiones observadas fueran granulomas. En otros trabajos experimentales y clínicos, en los que se estudiaron *stents* biodegradables, se han descrito fenómenos de granulación. Sin embargo, nuestro estudio se ha realizado en un modelo animal sano, mientras que el estudio experimental que describe esta complicación era un modelo estenótico en el cual se había lesionado previamente la mucosa. [49,56]

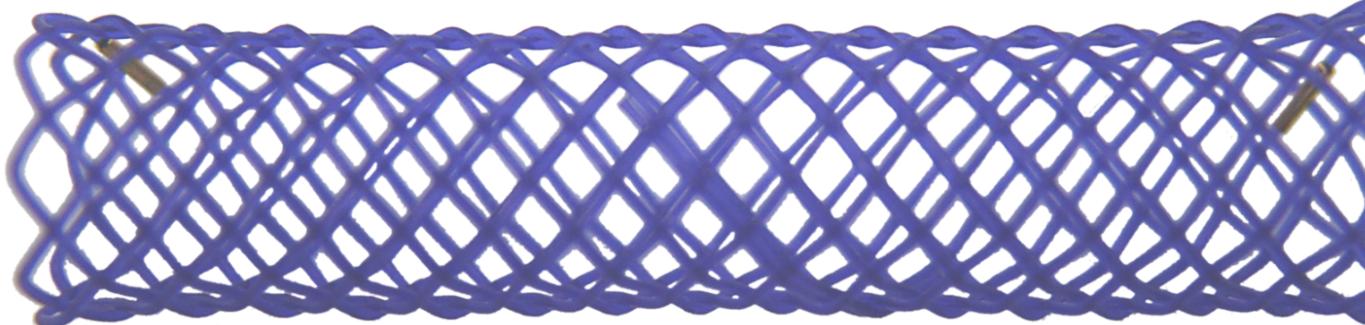
En el estudio histológico se observaron focos de metaplasia escamosa, siempre asociados a las impresiones causadas por el *stent* en la mucosa, no observándose en ningún caso en el que el *stent* ya no estuviera presente.

En general, en la mayoría de los parámetros estudiados observó una mayor alteración a tiempos posimplantación cortos a cuando había transcurrido más tiempo de la implantación. Lo cual concuerda con el estudio de la pérdida de peso de los animales entre el momento de la implantación y el sacrificio, donde se observó que en el grupo sacrificado a los 30 días la frecuencia de los animales en los que se había producido pérdida de peso era significativamente mayor a la esperada, mientras que esto no ocurría en el resto de los grupos, por lo que parece que la primera fase tras la implantación del *stent* es la que mas afecta al estado del animal. También se observó una correlación negativa entre la ganancia de peso y la suma de los índices de los distintos parámetros histológicos.

Aunque en un gran número de los parámetros estudiados se encontraron diferencias entre los grupos con distintos tiempos de supervivencia, en general las diferencias fueron más evidentes cuando los resultados se estudiaron en función de si el *stent* se había degradado o aún estaba presente.

Los resultados de este estudio muestran que el *stent* biodegradable de polidioxanona es seguro y ocasiona una moderada respuesta que tiende a revertirse tras la degradación. Es posible que si el tiempo de supervivencia programado hubiera sido mayor los parámetros estudiados hubieran sido indistinguibles de los controles negativos. El siguiente paso sería estudiarlo en un modelo patológico para conocer su efectividad ante una obstrucción y evaluar si en estas condiciones sigue siendo un dispositivo seguro.

9. Conclusiones



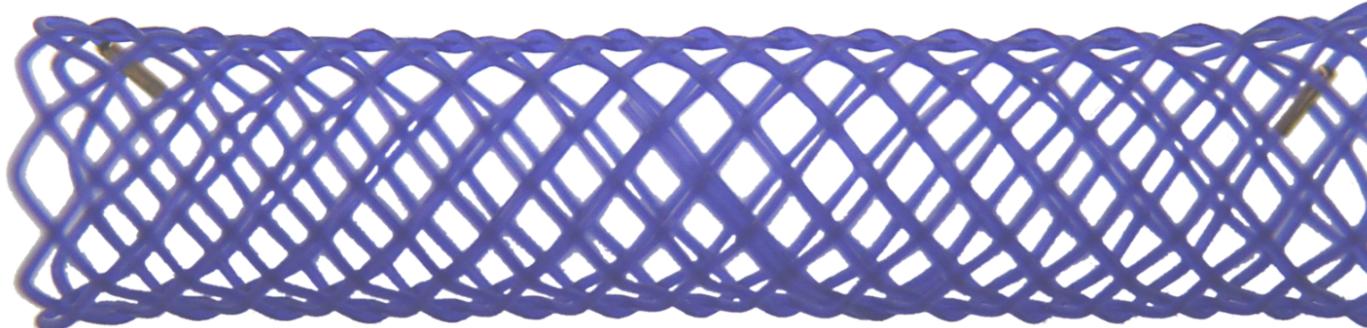
9. Conclusiones

- **Primera:** La implantación de un *stent* traqueal de polidioxanona mediante una técnica percutánea modificada es una técnica valida, sencilla, segura y repetible para el estudio del *stent* en conejos.
- **Segunda:** La tomografía computarizada es un método excelente que permite evaluar la persistencia del *stent* por la posición de las marcas radiopacas y el perfil de la luz traqueal.
- **Tercera:** La degradación completa del *stent* se produjo entre los 30 y los 90 días posimplantación.
- **Cuarta:** El *stent* de polidioxanona es un dispositivo seguro que no ocasionó muertes ni sintomatología grave en los animales.
- **Quinta:** No se produce la epitelización de los *stents* de polidioxanona en este modelo animal.
- **Sexta:** El *stent* ocasiona una reacción moderada de la tráquea que disminuye después de la degradación del dispositivo.
- **Séptima:** Las diferencias en los parámetros estudiados son más evidentes cuando se involucra la degradación o no del *stent* que cuando se valoran los tiempos de supervivencia.

CONCLUSIONS

- **1st:** The implantation of a polydioxanone biodegradable tracheal stent by a modified percutaneous technique is a valid, simple, safe, and reproducible technique for the study of the stent in rabbits.
- **2nd:** Computerized tomography is an excellent method that allows assessing the stent persistence by the position of the radiopaque marks.
- **3rd:** The complete degradation of the stent occurred between days 30th and 90th post-implantation.
- **4th:** The polydioxanone stent is a safe device that neither caused deaths nor severe symptoms in the animals.
- **5th:** Epithelialization of polydioxanone stent does not occur in this animal model.
- **6th:** The stent causes a moderate tracheal reaction that decreases after the device degradation.
- **7th:** The differences in the studied parameters are clearer when the degradation of the stent than when survival times are evaluated.

10. Bibliografía



10. Bibliografía

1. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest*. 2016;150(2):426–41.
2. Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S1087–110.
3. Macchiarini P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol*. 2006;7(1):83–91.
4. Smith MM, Cotton RT. Diagnosis and management of laryngotracheal stenosis. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):709–17.
5. Barros Casas D, Fernández-Bussy S, Folch E, Flandes Aldeiturriaga J, Majid A. Non-malignant central airway obstruction. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):345–54.
6. Puchalski J, Musani AI. Tracheobronchial Stenosis. Causes and Advances in Management. *Clin Chest Med*. 2013;34(3):557–67.
7. Fraga JC, Jennings RW, Kim PCW. Pediatric tracheomalacia. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(3):156–64.
8. Kheir F, Majid A. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Medical and Surgical Treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(6):667–73.
9. Majid A, Fernández L, Fernández-Bussy S, Herth F, Ernst A. Tracheobronchomalacia. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):196–202.
10. Buitrago DH, Wilson JL, Parikh M, Majid A, Gangadharan SP. Current concepts in severe adult tracheobronchomalacia: Evaluation and treatment. *J Thorac Dis*. 2017;9(1):E57–66.
11. Ulusan A, Sanli M, Isik AF, Celik İA, Tunçozgur B, Elbeyli L. Surgical treatment of postintubation tracheal stenosis: A retrospective 22-patient series from a single center. *Asian J Surg*. 2018;41(4):356–62.

12. Abouyared M, Szczupak M, Barbarite E, Sargi ZB, Rosow DE. Open airway reconstruction in adults: Outcomes and prognostic factors. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2017;38(1):7–12.
13. Tapias LF, Mathisen DJ. Prevention and management of complications following tracheal resections-lessons learned at the Massachusetts General Hospital. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 Mar 1;7(2):237–43.
14. Wright CD, Li S, Geller AD, Lanuti M, Gaissert HA, Muniappan A, et al. Postintubation Tracheal Stenosis: Management and Results 1993 to 2017. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(5):1471–7.
15. Wright CD, Grillo HC, Wain JC, Wong DR, Donahue DM, Gaissert HA, et al. Anastomotic complications after tracheal resection: Prognostic factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(5):731–9.
16. Galluccio G, Lucantoni G, Battistoni P, Paone G, Batzella S, Lucifora V, et al. Interventional endoscopy in the management of benign tracheal stenoses: definitive treatment at long-term follow-up. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2009;35(3):429–33.
17. Dalar L, Karasulu L, Abul Y, Özdemir C, Sökücü SN, Tarhan M, et al. Bronchoscopic Treatment in the Management of Benign Tracheal Stenosis: Choices for Simple and Complex Tracheal Stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1310–7.
18. Tazi-Mezalek R, Musani AI, Laroumagne S, Astoul PJ, D'Journo XB, Thomas PA, et al. Airway stenting in the management of iatrogenic tracheal injuries: 10-Year experience. *Respirology.* 2016;21(8):1452–8.
19. Bacon JL, Patterson CM, Madden BP. Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):258–70.
20. Cataneo DC, Ximenes AMG, Cataneo AJM. Mitomycin C in the endoscopic treatment of tracheal stenosis: a prospective cohort study. *J Bras Pneumol.* 2018;44(6):486–90.

21. Chan CL, Frauenfelder CA, Foreman A, Athanasiadis T, Ooi E, Carney AS. Surgical management of airway stenosis by radiofrequency coblation. *J Laryngol Otol.* 2015;129(Suppl. S1):S21–6.
22. Bhora FY, Ayub A, Forleiter CM, Huang CY, Alshehri K, Rehmani S, et al. Treatment of benign tracheal stenosis using endoluminal spray cryotherapy. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2016;142(11):1082–7.
23. Mahmood K, Wahidi MM. Ablative therapies for central airway obstruction. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(6):681–92.
24. Folch E, Keyes C. Airway stents. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(2):273–83.
25. Sabath BF, Ost DE. Update on airway stents. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(4):343–9.
26. Zakaluzny S a, Lane JD, Mair E a. Complications of tracheobronchial airway stents. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2003;128:478–88.
27. Wallace MJ, Charnsangavej C, Ogawa K, Carrasco CH, Wright KC, McKenna R, et al. Tracheobronchial tree: Expandable metallic stents used in experimental and clinical applications. Work in progress. *Radiology.* 1986;158(2):309–12.
28. Madden BP, Loke TK, Sheth AC. Do Expandable Metallic Airway Stents Have a Role in the Management of Patients With Benign Tracheobronchial Disease? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(1):274–8.
29. Maeda K, Ono S, Tazuke Y, Baba K. Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):293–6.
30. Serrano C, Laborda A, Lozano JM, Caballero H, Sebastián A, Lopera J, et al. Metallic stents for tracheobronchial pathology treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(6):1614–23.
31. Fortin M, MacEachern P, Hergott CA, Chee A, Dumoulin E, Tremblay A. Self-expandable metallic stents in nonmalignant large airway disease. *Can Respir J.* 2015;22(4):235–6.

32. Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J.* 2002;19(2):356–73.
33. Chung FT, Lin SM, Chen HC, Chou CL, Yu CT, Liu CY, et al. Factors leading to tracheobronchial self-expandable metallic stent fracture. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1328–35.
34. Okuyama H, Kubota A, Kawahara H, Oue T, Nose S, Ihara T. Tracheal obstruction caused by an expandable metallic stent: A case of successful removal of the stent. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(7):573–5.
35. Wang H, Zhou Y, Yamaguchi E, Zhou Y, Li D, Zou H, et al. Endoscopic Removal of Metallic Airway Stents. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2011;18(1):31–7.
36. Food and Drug Administration. FDA public health notification: complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders [Internet]. Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health; 2005 [cited 2018 Mar 15]. Available from: https://web.archive.org/7993/20170111190626/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/Alerts_andNotices/PublicHealthNotifications/ucm062115.htm
37. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-Expandable Metallic Airway Stents and Flexible Bronchoscopy: Long-term Outcomes Analysis. *Chest.* 2003;124(5):1993–9.
38. Zias N, Chroneou A, Tabba MK, Gonzalez A V., Gray AW, Lamb CR, et al. Post tracheostomy and post intubation tracheal stenosis: Report of 31 cases and review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2008;8:18.
39. Dahlqvist C, Ocak S, Gourdin M, Dincq AS, Putz L, D'odémont JP. Fully Covered Metallic Stents for the Treatment of Benign Airway Stenosis. *Can Respir J.* 2016;2016:8085216.
40. Fortin M, Lacasse Y, Elharrar X, Tazi-Mezalek R, Laroumagne S, Guinde J, et al. Safety and Efficacy of a Fully Covered Self-Expandable Metallic Stent in Benign Airway Stenosis. *Respiration.* 2017;93:430–5.

41. Xiong XF, Xu L, Fan LL, Cheng DY, Zheng BX. Long-term follow-up of self-expandable metallic stents in benign tracheobronchial stenosis: A retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):33.
42. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(2):70–4.
43. Korpela A, Aarnio P, Sariola H, Törmälä P, Harjula A. Comparison of tissue reactions in the tracheal mucosa surrounding a bioabsorbable and silicone airway stents. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1772–6).
44. Robey TC, Välimaa T, Murphy HS, Törmälä P, Mooney DJ, Weatherly R a. Use of internal bioabsorbable PLGA “finger-type” stents in a rabbit tracheal reconstruction model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(8):985–91.
45. Saito Y, Minami K, Kobayashi M, Nakao Y, Omiya H, Imamura H, et al. New tubular bioabsorbable knitted airway stent: Biocompatibility and mechanical strength. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(1):161–7.
46. Liu KS, Liu YH, Peng YJ, Liu SJ. Experimental absorbable stent permits airway remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):463–8.
47. Schopf LF, Fraga JC, Porto R, Santos LA, Marques DR, Sanchez PR, et al. Experimental use of new absorbable tracheal stent. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1305–9.
48. Novotny L, Crha M, Rauser P, Hep A, Misik J, Necas A, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(2):437–44.
49. Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):1967–71.
50. Choi JS, Seok J, Eom MR, Jung E, Park SA, Joo SM, et al. Endoscopically applied biodegradable stent in a pediatric tracheomalacia model. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2020;

51. Luffy SA, Wu J, Kumta PN, Gilbert TW. Evaluation of magnesium alloys for use as an intraluminal tracheal for pediatric applications in a rat tracheal bypass model. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater.* 2019;107(6):1844–53.
52. Xue B, Liang B, Yuan G, Zhu L, Wang H, Lu Z, et al. A pilot study of a novel biodegradable magnesium alloy airway stent in a rabbit model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;117:88–95.
53. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011;40(3):619–24.
54. Fuehner T, Suhling H, Greer M, Wiesner O, Dierich M, Warnecke G, et al. Biodegradable stents after lung transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(7):e58-60.
55. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Majid A. Biodegradable stent for vanishing bronchus syndrome after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2016;35(11):1378–9.
56. Stehlik L, Hytych V, Letackova J, Kubena P, Vasakova M. Biodegradable polydioxanone stents in the treatment of adult patients with tracheal narrowing. *BMC Pulm Med.* 2015;15:164.
57. Hytych V, Horazdovsky P, Stehlik L, Pracharova S, Pohnan R, Lefnerova S, et al. Our own method of fixation of biodegradable tracheal stent. *Bratislava Med J.* 2015;116(5):340–2.
58. Vondrys D, Elliott MJ, McLaren CA, Noctor C, Roebuck DJ. First experience with biodegradable airway stents in children. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1870–4.
59. Antón-pacheco JL, Comas J V., Luna C, Benavent MI, López M, Ramos V, et al. Treatment strategies in the management of severe complications following slide tracheoplasty in children. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;46(2):280–5.
60. Antón-Pacheco JL, Luna C, García E, López M, Morante R, Tordable C, et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(6):607–12.

61. Di Dedda G, Mirabile C. Use of a biodegradable, oversized stent in a child with tracheomalacia secondary to vascular external compression. *Cardiol Young.* 2017;27(1):196–8.
62. Zajac A, Krysta M, Kiszka A, Gorecki W. Biodegradable airway stents: Novel treatment of airway obstruction in children. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(7):961–5.
63. Serio P, Fainardi V, Leone R, Baggi R, Grisotto L, Biggeri A, et al. Tracheobronchial obstruction: Follow-up study of 100 children treated with airway stenting. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;45(4):e100–9.
64. Sztanó B, Kiss G, Márai K, Rácz G, Szegesdi I, Rácz K, et al. Biodegradable airway stents in infants – Potential life-threatening pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;91:86–9.
65. Deconinck E, Sohier J, De Scheerder I, Van Den Mooter G. Pharmaceutical aspects of drug eluting stents. *J Pharm Sci.* 2008;97(12):5047–60.
66. Serrano Casorrán C. Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal en modelo animal [doctoral thesis]. [Zaragoza]: Prensas de la Universidad de Zaragoza; 2012.
67. Arellano Orden E, Montes Worboys A, Sáenz Coronilla FJ, Serrano Casorrán C, Rodríguez-Panadero F. Interacciones entre stents metálicos desnudos y liberadores de droga con fibroblastos respiratorios co-cultivados in vitro. *Rev Española Patol Torácica.* 2013;25(4):235–47.
68. Malvè M, Serrano C, Peña E, Fernández-Parra R, Lostalé F, De Gregorio MA, et al. Modelling the air mass transfer in a healthy and a stented rabbit trachea: CT-images, computer simulations and experimental study. *Int Commun Heat Mass Transf.* 2014;53:1–8.
69. Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-Panadero F, de Blas I, Laborda A, Gregorio MA de. Tracheal Self-Expandable Metallic Stents: A Comparative Study of Three Different Stents in a Rabbit Model. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(3):123–30.

70. Chaure J, Serrano C, Fernández-Parra R, Peña E, Lostalé F, Gregorio MA De, et al. On Studying the Interaction Between Different Stent Models and Rabbit Tracheal Tissue: Numerical, Endoscopic and Histological Comparison. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(2):368–81.
71. Arellano-Orden E, Serrano C, Montes-Worboys A, Sánchez-López V, Laborda A, Lostalé F, et al. Stent-induced tracheal stenosis can be predicted by IL-8 expression in rabbits. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(1):84–92.
72. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, Van Boeckel PG, Romeo F, Pagano N, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: The BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(5):927–34.
73. Rodrigues C, Oliveira A, Santos L, Pires E, Deus J. Biodegradable stent for the treatment of a colonic stricture in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(5):265–9.
74. Rejchrt S, Bures J, Brozík J, Kopáčová M. Use of bio-degradable stents for the treatment of refractory benign gastrointestinal stenoses. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2011;54(4):137–43.
75. Janík V, Horák L, Hnaníček J, Málek J, Laasch HU. Biodegradable polydioxanone stents: A new option for therapy-resistant anastomotic strictures of the colon. *Eur Radiol.* 2011;21(9):1956–61.
76. Pérez Roldán F, González Carro P, Villafáñez García MC, Aoufi Rabih S, Legaz Huidobro ML, Sánchez-Manjavacas Múñoz N, et al. Usefulness of biodegradable polydioxanone stents in the treatment of postsurgical colorectal strictures and fistulas. *Endoscopy.* 2012;44(3):297–300.
77. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. Biodegradable biliary stent in the endoscopic treatment of cystic duct leak after cholecystectomy: the first case report and review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015;25(5):419–22.

78. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. Endoscopic biodegradable biliary stents in the treatment of benign biliary strictures: First report of clinical use in patients. *Dig Endosc.* 2017;29(1):118–21.
79. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. A pilot study of endoscopically inserted biodegradable biliary stents in the treatment of benign biliary strictures and cystic duct leaks. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(4):1132–7.
80. Mauri G, Michelozzi C, Melchiorre F, Poretti D, Pedicini V, Salvetti M, et al. Benign biliary strictures refractory to standard bilioplasty treated using polydoxanone biodegradable biliary stents: retrospective multicentric data analysis on 107 patients. *Eur Radiol.* 2016;26(11):4057–63.
81. De Gregorio MA, Criado E, Guirola JA, Alvarez-Arranz E, Pérez-Lafuente M, Barrufet M, et al. Absorbable stents for treatment of benign biliary strictures: long-term follow-up in the prospective Spanish registry. *Eur Radiol.* 2020;30(8):4486–95.
82. Minnich DJ, Mathisen DJ. Anatomy of the Trachea, Carina, and Bronchi. *Thorac Surg Clin.* 2007;17(4):571–85.
83. Brand-Saberi BEM, Schäfer T. Trachea: Anatomy and physiology. *Thorac Surg Clin.* 2014;24(1):571–85.
84. Mehran RJ. Fundamental and Practical Aspects of Airway Anatomy: From Glottis to Segmental Bronchus. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(2):117–25.
85. Drevet G, Conti M, Deslauriers J. Surgical anatomy of the tracheobronchial tree. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 2):S121–9.
86. Furlow PW, Mathisen DJ. Surgical anatomy of the trachea. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(2):255–60.
87. Dominelli PB, Ripoll JG, Cross TJ, Baker SE, Wiggins CC, Welch BT, et al. Sex differences in large conducting airway anatomy. *J Appl Physiol.* 2018;125(3):960–5.
88. Carretta A, Melloni G, Ciriaco P, Libretti L, Casiraghi M, Bandiera A, et al. Preoperative assessment in patients with postintubation tracheal stenosis: Rigid

- and flexible bronchoscopy versus spiral CT scan with multiplanar reconstructions. *Surg Endosc.* 2006;20(6):905–8.
89. Meholic A, Ketai L, Lofgren R. Principios de radiología torácica. 1a edición. 1999.
90. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948–68.
91. Acres JC, Kryger MH. Upper airway obstruction. *Chest.* 1981;80(2):207–11.
92. González Hernando C, Pallardó Calatayud Y, Gayete Cara À. Enfermedades de la vía aérea. EPOC. In: del Cura Rodríguez JL, Gayete Cara Á, Pedraza Gutiérrez S, editors. Radiología esencial. 2010th ed. Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 135–55.
93. Ullmann N, Secinaro A, Menchini L, Caggiano S, Verrillo E, Santangelo TP, et al. Dynamic expiratory CT: An effective non-invasive diagnostic exam for fragile children with suspected tracheo-bronchomalacia. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(1):73–80.
94. Diaz-Mendoza J, Peralta AR, Debiante L, Simoff MJ. Rigid Bronchoscopy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(6):674–84.
95. Wright CD, Graham BB, Grillo HC, Wain JC, Mathisen DJ. Pediatric tracheal surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:308–14.
96. Parker NP, Bandyopadhyay D, Misono S, Goding GS. Endoscopic cold incision, balloon dilation, mitomycin C application, and steroid injection for adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2013;123(1):220–5.
97. Gelbard A, Francis DO, Sandulache VC, Simmons JC, Donovan DT, Ongkasawan J. Causes and consequences of adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2015;125(5):1137–43.
98. Pookamala S, Kumar R, Thakar A, Venkata Karthikeyan C, Bhalla AS, Deka RC. Laryngotracheal Stenosis: Clinical Profile, Surgical Management and Outcome. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(Suppl 1):S198–202.

99. Shin B, Kim K, Jeong BH, Eom JS, Song WJ, Kang HK, et al. Clinical significance of differentiating post-intubation and post-tracheostomy tracheal stenosis. *Respirology*. 2017;22(3):513–20.
100. Wain JC. Postintubation Tracheal Stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(3):284–9.
101. Oberg CL, Holden VK, Channick CL. Benign Central Airway Obstruction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(6):731–46.
102. Cooper JD. Tracheal Injuries Complicating Prolonged Intubation and Tracheostomy. *Thorac Surg Clin*. 2018;28(2):139–44.
103. Songu M, Ozkul Y. Risk factors for adult postintubation tracheal stenosis. *J Craniofac Surg*. 2019;30(5):e447–50.
104. Katsantonis NG, Kabagambe EK, Wootten CT, Ely EW, Francis DO, Gelbard A. Height is an independent risk factor for postintubation laryngeal injury. *Laryngoscope*. 2018;128(12):2811–4.
105. Chang E, Wu L, Masters J, Lu J, Zhou S, Zhao W, et al. Iatrogenic subglottic tracheal stenosis after tracheostomy and endotracheal intubation: A cohort observational study of more severity in keloid phenotype. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(7):905–12.
106. Sarper A, Ayten A, Eser I, Ozbudak O, Demircan A. Tracheal stenosis after tracheostomy or intubation: Review with special regard to cause and management. *Texas Hear Inst J*. 2005;32(2):154–8.
107. Bagheri R, Majidi M, Khadivi E, Attar AS, Tabari A. Outcome of surgical treatment for proximal long segment post intubation tracheal stenosis. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:35.
108. Kanlikama M, Celenk F, Gonuldas B, Gulsen S. Cervical tracheal resection and anastomosis for postintubation tracheal stenosis. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):e578–82.

109. Elsayed H, Mostafa AM, Soliman S, Shoukry T, El-Nori AA, El-Bawab HY. First-line tracheal resection and primary anastomosis for postintubation tracheal stenosis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(6):425–30.
 110. Nouraei SAR, Singh A, Patel A, Ferguson C, Howard DJ, Sandhu GS. Early endoscopic treatment of acute inflammatory airway lesions improves the outcome of postintubation airway stenosis. *Laryngoscope.* 2006;116(8):1417–21.
 111. Lee WH, Kim JH, Park JH. Fluoroscopically guided balloon dilation for postintubation tracheal stenosis. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2013;36(5):1350–4.
 112. Özgül MA, Gül Ş, Çetinkaya E, Turan D, Kırkıl G, Uğur Chousein EG, et al. Our eight years experience in postintubation/posttracheostomy tracheal stenosis. *Tuberk Toraks.* 2019;67(1):55–62.
 113. Mehta AC, Lee FYW, Cordasco EM, Kirby T, Eliachar I, De Boer G. Concentric tracheal and subglottic stenosis: Management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest.* 1993;104(3):673–7.
 114. Amat B, Esselmann A, Reichle G, Rohde H-J, Westhoff M, Freitag L. Tratamiento endoscópico de las estenosis benignas traqueobronquiales tipo web-like con el bisturí endobronquial en combinación con un programa de corte optimizado. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(1):14–21.
 115. Charokopos N, Foroulis CN, Rouska E, Sileli MN, Papadopoulos N, Papakonstantinou C. The management of post-intubation tracheal stenoses with self-expandable stents: early and long-term results in 11 cases. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011;40(4):919–24.
 116. Bi Y, Yu Z, Ren J, Han X, Wu G. Metallic stent insertion and removal for post-tracheotomy and post-intubation tracheal stenosis. *Radiol Medica.* 2019;124(3):191–8.
 117. Fernandez-Bussy S, Mahajan B, Folch E, Caviedes I, Guerrero J, Majid A. Tracheostomy Tube Placement. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2015;22(4):357–64.
- 196 Stents biodegradables en vía aérea. Estudio de la respuesta traqueal en modelo animal

118. Epstein SK. Late complications of tracheostomy. *Respir Care*. 2005;50(4):542–9.
119. Johnson RF, Saadeh C. Nationwide estimations of tracheal stenosis due to tracheostomies. *Laryngoscope*. 2019;129(7):1623–6.
120. Streitz JM, Shapshay SM. Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation. *Surg Clin North Am*. 1991;71(6):1211–30.
121. Norwood S, Vallina VL, Short K, Saigusa M, Fernandez LG, McLarty JW. Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg*. 2000;232(2):233–41.
122. Li M, Yiu Y, Merrill T, Yildiz V, DeSilva B, Matrka L. Risk Factors for Posttracheostomy Tracheal Stenosis. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;159(4):698–704.
123. Nakache G, Primov-Fever A, Alon EE, Wolf M. Predicting outcome in tracheal and cricotracheal segmental resection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(6):1471–5.
124. Kim SS, Khalpey Z, Hsu C, Little AG. Changes in Tracheostomy- and Intubation-Related Tracheal Stenosis: Implications for Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):964–70.
125. Frye L, Machuzak M. Airway Complications After Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):693–706.
126. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway Complications After Lung Transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2015;25(1):55–75.
127. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *J Hear Lung Transplant*. 2018;37(5):548–63.
128. Gottlieb J, Fuehner T, Dierich M, Wiesner O, Simon AR, Welte T. Are metallic stents really safe? A long-term analysis in lung transplant recipients. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1417–22.

129. Dutau H, Cavailles A, Sakr L, Badier M, Gaubert JY, Boniface S, et al. A retrospective study of silicone stent placement for management of anastomotic airway complications in lung transplant recipients: Short- and long-term outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(6):658–64.
130. Gildea TR, Murthy SC, Sahoo D, Mason DP, Mehta AC. Performance of a self-expanding silicone stent in palliation of benign airway conditions. *Chest*. 2006;130(5):1419–23.
131. Landry AM, Rutter MJ. Airway Anomalies. *Clin Perinatol*. 2018;45(4):597–607.
132. Herrera P, Calderone C, Forte V, Campisi P, Holtby H, Chait P, et al. The current state of congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int*. 2007;23(11):1033–44.
133. Elliott M, Roebuck D, Noctor C, McLaren C, Hartley B, Mok Q, et al. The management of congenital tracheal stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(Suppl 1):S183–92.
134. Varela P, Torre M, Schweiger C, Nakamura H. Congenital tracheal malformations. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(7):701–13.
135. Maeda K, Yasufuku M, Yamamoto T. A new approach to the treatment of congenital tracheal stenosis: Balloon tracheoplasty and expandable metallic stenting. *J Pediatr Surg*. 2001;36(11):1646–9.
136. Prince JS, Duhamel DR, Levin DL, Harrell JH, Friedman PJ. Nonneoplastic lesions of the tracheobronchial wall: Radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radiographics*. 2002;22(Spec No):S215-30.
137. Xue Q, Wang N, Xue X, Wang J. Endobronchial tuberculosis: An overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(9):1039–44.
138. Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Brillet PY. Nonneoplastic Tracheal and Bronchial Stenoses. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(2):243–60.
139. Capizzi SA, Betancourt E, Prakash UBS. Tracheobronchial amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(11):1148–52.

140. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G, Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170046.
141. O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis: The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Mar;79(2):69–79.
142. Moore A, Kramer MR, Silvern D, Shtraichman O, Allen AM. Endobronchial brachytherapy—A novel approach for the management of airway amyloidosis. *Brachytherapy*. 2018;17(6):966–72.
143. Truong MT, Kachnic LA, Grillone GA, Bohrs HK, Lee R, Sakai O, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for progressive airway amyloidosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(2):734–9.
144. Che C, Dong F, Wu X, Wang W, Jiang L. Argon gas knife combined with cryotherapy for amyloidosis leading to severe airway stenosis. *Respir Med Case Reports*. 2019;28:100948.
145. Yang S, Chia SY, Chuah KL, Eng P. Tracheobronchial amyloidosis treated with rigid bronchoscopy and stenting. *Surg Endosc*. 2003;17(4):658–9.
146. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*. 1998;129(2):114–22.
147. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Mouthon L, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102353.
148. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, Sung A, Reddy C, Michaud G, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest*. 2009;135(4):1024–30.
149. Rafeq S, Trentham D, Ernst A. Pulmonary Manifestations of Relapsing Polychondritis. *Clin Chest Med*. 2010;31(3):513–8.
150. Wu X, Zhang X, Zhang W, Huang H, Li Q. Long-Term Outcome of Metallic Stenting for Central Airway Involvement in Relapsing Polychondritis. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(3):897–904.

151. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
 152. Polychronopoulos VS, Prakash UBS, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):755–75.
 153. Del Pero MM, Jayne D, Chaudhry A, Sivasothy P, Jani P. Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener Granulomatosis): An observational study. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2014;140(11):1038–44.
 154. Gottschlich S, Ambrosch P, Gross WL, Hellmich B. Morbus Wegener im kopf-hals-bereich. *HNO.* 2004 Oct;52(10):935–47.
 155. Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest.* 2009;136(5):1371–80.
 156. Chambellan A, Turbie P, Nunes H, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: Bronchoscopy, function, and evolution. *Chest.* 2005;127(2):472–81.
 157. Chroneou A, Zias N, Gonzalez A V., Beamis JF. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica. An underrecognized entity? *Monaldi Arch Chest Dis.* 2008;69(2):65–9.
 158. Arnalich Jiménez MB, Casanova Espinosa Á, Ruiz Cobos MÁ, Hoyos Vázquez N, de Santiago Delgado E. Traqueobroncopatía osteocondroplástica: a propósito de dos casos clínicos. *Rev Patol Respir.* 2011;14(3):100–3.
 159. Maldonado F, Loiselle A, Depew ZS, Edell ES, Ekbom DC, Malinchoc M, et al. Idiopathic subglottic stenosis: An evolving therapeutic algorithm. *Laryngoscope.* 2014;124(2):498–503.
 160. Wang H, Wright CD, Wain JC, Ott HC, Mathisen DJ. Idiopathic subglottic stenosis: Factors affecting outcome after single-stage repair. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(5):1804–11.
- 200 Stents biodegradables en vía aérea. Estudio de la respuesta traqueal en modelo animal

161. Donahoe L, Keshavjee S. Contemporary Management of Idiopathic Laryngotracheal Stenosis. *Thorac Surg Clin*. 2018;28(2):167–75.
162. Nouraei SAR, Sandhu GS. Outcome of a multimodality approach to the management of idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2474–84.
163. Perotin JM, Jeanfaivre T, Thibout Y, Jouneau S, Lena H, Dutau H, et al. Endoscopic management of idiopathic tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(1):297–301.
164. Costantino CL, Mathisen DJ. Idiopathic laryngotracheal stenosis. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 2):S204–9.
165. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: An in-depth review. *Chest*. 2005;127(3):984–1005.
166. Murgu SD, Colt HG. Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse. *Respirology*. 2006;11(4):388–406.
167. Murgu S, Colt H. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse. *Clin Chest Med*. 2013;34(3):527–55.
168. Majid A, Gaurav K, Sanchez JM, Berger RL, Folch E, Fernandez-Bussy S, et al. Evaluation of tracheobronchomalacia by dynamic flexible bronchoscopy: A pilot study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(6):951–5.
169. Wright CD, Mathisen DJ. Tracheobronchoplasty for tracheomalacia. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(2):261–5.
170. Majid A, Guerrero J, Gangadharan S, Feller-Kopman D, Boiselle P, DeCamp M, et al. Tracheobronchoplasty for severe tracheobronchomalacia: A prospective outcome analysis. *Chest*. 2008;134(4):801–7.
171. Buitrago DH, Majid A, Alape DE, Wilson JL, Parikh M, Kent MS, et al. Single-Center Experience of Tracheobronchoplasty for Tracheobronchomalacia: Perioperative Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):909–15.

172. Tse DG, Han SM, Charuworn B, Kaufer ES. Video-assisted thoracoscopic surgical tracheobronchoplasty for tracheobronchomalacia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):714–6.
173. Lazzaro R, Patton B, Lee P, Karp J, Mihelis E, Vatsia S, et al. First series of minimally invasive, robot-assisted tracheobronchoplasty with mesh for severe tracheobronchomalacia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(2):791–800.
174. Castellanos P, Mk M, Atallah I. Laser tracheobronchoplasty: a novel technique for the treatment of symptomatic tracheobronchomalacia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1601–7.
175. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, Guerrero J, Boiselle P, Loring SH, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: A prospective observational study. *Chest.* 2007;132(2):609–16.
176. Pan W, Peng D, Luo J, Liu E, Luo Z, Dai J, et al. Clinical features of airway malacia in children: A retrospective analysis of 459 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9):3005–12.
177. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MWH, Tiddens HAWM, De Jongste JC, Merkus PJFM. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: Incidence and patient characteristics. *Chest.* 2005;128(5):3391–7.
178. Wallis C, McLaren CA. Tracheobronchial stenting for airway malacia. *Paediatr Respir Rev.* 2018;27:48–59.
179. de Trey LA, Dudley J, Ismail-Koch H, Durward A, Bellsham-Revell H, Blaney S, et al. Treatment of severe tracheobronchomalacia: Ten-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;83:57–62.
180. Jennings RW, Hamilton TE, Smithers CJ, Ngerncham M, Feins N, Foker JE. Surgical approaches to aortopexy for severe tracheomalacia. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):66–71.

181. Bairdain S, Zurakowski D, Baird CW, Jennings RW. Surgical Treatment of Tracheobronchomalacia: A novel approach. *Paediatr Respir Rev.* 2016;19:16–20.
182. Torre M, Carlucci M, Speggiorin S, Elliott MJ. Aortopexy for the treatment of tracheomalacia in children: Review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2012;38:62.
183. Mitchell ME, Rumman N, Chun RH, Rao A, Martin T, Beste DJ, et al. Anterior tracheal suspension for tracheobronchomalacia in infants and children. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1246–53.
184. Gorostidi F, Reinhard A, Monnier P, Sandu K. External bioresorbable airway rigidification to treat refractory localized tracheomalacia. *Laryngoscope.* 2016;126(11):2605–10.
185. Lopez-Minguez S, Serrano-Casorran C, Guirola JA, Rodriguez-Zapater S, Bonastre C, De Gregorio MA. New tracheal stainless steel stent pilot study: twelve month follow-up in a rabbit model. *PeerJ.* 2019;7:e7797.
186. Serrano-Casorran C, Lopez-Minguez S, Rodriguez-Zapater S, Bonastre C, Guirola JA, De Gregorio MA. A new airway spiral stent designed to maintain airway architecture with an atraumatic removal after full epithelialization—Research of feasibility and viability in canine patients with tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(7):1757–64.
187. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2003;123(5):1693–717.
188. Ratnovsky A, Regev N, Wald S, Kramer M, Naftali S. Mechanical properties of different airway stents. *Med Eng Phys.* 2015;37(4):408–415.
189. Eom JS, Kim H, Park HY, Jeon K, Um SW, Koh WJ, et al. Timing of silicone stent removal in patients with post-tuberculosis bronchial stenosis. *Ann Thorac Med.* 2013;8(4):218–23.
190. Chen Q, Liang S, Thouas GA. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Prog Polym Sci.* 2013;38(3–4):584–671.

191. Marchese R, Poidomani G, Paglino G, Crimi C, Lo Nigro C, Argano V. Fully covered self-expandable metal stent in tracheobronchial disorders: Clinical experience. *Respiration*. 2015;89(1):49–56.
 192. Ayub A, Al-Ayoubi AM, Bhora FY. Stents for airway strictures: Selection and results. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 2):S116–21.
 193. Karush JM, Seder CW, Raman A, Chmielewski GW, Liptay MJ, Warren WH, et al. Durability of Silicone Airway Stents in the Management of Benign Central Airway Obstruction. *Lung*. 2017;195(5):601–6.
 194. Aktaş Z, Öztürk A, Yılmaz A, Kızılgöz D, Yurtseven G. Complications of silicone stents placed due to malignant airway Stenosis. *Tuberk Toraks*. 2019;67(1):22–30.
 195. Tanigawa N, Kariya S, Komemushi A, Nakatani M, Yagi R, Sawada S. Metallic stent placement for malignant airway stenosis. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2012;21(2):108–12.
 196. Chan AL, Juarez MM, Allen RP, Albertson TE. Do airway metallic stents for benign lesions confer too costly a benefit? *BMC Pulm Med*. 2008;8:7.
 197. Burningham AR, Wax MK, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI. Metallic tracheal stents: complications associated with long-term use in the upper airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(4):285–90.
 198. Noppen M, Van Renterghem D, Vanderstraeten P. The wrong stent at the wrong time: A cautionary tale. *Respiration*. 2003;70(3):313–6.
 199. Zhou GW, Huang HD, Sun QY, Xiong Y, Li Q, Dong YC, et al. Temporary placement of metallic stent could lead to long-term benefits for benign tracheobronchial stenosis. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl 4):S398–404.
 200. Wang T, Zhang J, Wang J, Pei YH, Qiu XJ, Wang YL. Paclitaxel drug-eluting tracheal stent could reduce granulation tissue formation in a canine model. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(22):2708–13.
- 204 *Stents biodegradables en vía aérea. Estudio de la respuesta traqueal en modelo animal*

201. Chao Y-KK, Liu K-SS, Wang Y-CC, Huang Y-LL, Liu S-JJ. Biodegradable cisplatin-eluting tracheal stent for malignant airway obstruction: In vivo and in vitro studies. *Chest*. 2013;144(1):193–9.
202. Zhu GH, Ng AHC, Venkatraman SS, Boey FYC, Wee ALY, Trasti SL, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2234–9.
203. Wang Y, Guo J-H, Zhu G-Y, Zhu H-D, Chen L, Lu J, et al. A Novel Self-Expandable, Radioactive Airway Stent Loaded with 125I Seeds: A Feasibility and Safety Study in Healthy Beagle Dog. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(7):1086–93.
204. Kim MJ, Shin JH, Park J-H, Kim JH, Song H-Y, Park J, et al. Covered airway stent placement for malignant tracheobronchial strictures in patients with an endotracheal tube. *Clin Radiol*. 2016;71(11):1120–5.
205. Chen G, Wang Z, Liang X, Wang Y, Wang Y, Wang Z, et al. Treatment of cuff-related tracheal stenosis with a fully covered retrievable expandable metallic stent. *Clin Radiol*. 2013;68(4):358–64.
206. Bi Y, Wu G, Yu Z, Han X, Ren J, Chung FT. Fluoroscopic removal of self-expandable metallic airway stent in patients with airway stenosis. *Med*. 2020;99(1):e18627.
207. Noppen M, Stratakos G, D'Haese J, Meysman M, Vinken W. Removal of covered self-expandable metallic airway stents in benign disorders: Indications, technique, and outcomes. *Chest*. 2005;127(2):482–7.
208. Gaafar AH, Shaaban AY, Elhadidi MS. The use of metallic expandable tracheal stents in the management of inoperable malignant tracheal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):247–53.
209. Madan K, Dhooria S, Sehgal IS, Mohan A, Mehta R, Pattabhiraman V, et al. A Multicenter Experience with the Placement of Self-Expanding Metallic Tracheobronchial Stents. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2016;23(1):29–38.

210. Colombo A, Karvouni E. Biodegradable stents: “Fulfilling the mission and stepping away.” *Circulation*. 2000;102(4):371–3.
211. Bosworth LA, Downes S. Physicochemical characterisation of degrading polycaprolactone scaffolds. *Polym Degrad Stab*. 2010;95(12):2269–76.
212. Ginjupalli K, Shavi GV, Averineni RK, Bhat M, Udupa N, Nagaraja Upadhy P. Poly(α -hydroxy acid) based polymers: A review on material and degradation aspects. *Polym Degrad Stab*. 2017;144:520–35.
213. Nuutinen JP, Clerc C, Törmälä P. Mechanical properties and in vitro degradation of self-reinforced radiopaque bioresorbable polylactide fibres. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2003;14(7):665–76.
214. Ang HY, Toong D, Chow WS, Seisilya W, Wu W, Wong P, et al. Radiopaque Fully Degradable Nanocomposites for Coronary Stents. *Sci Rep*. 2018;8(1):17409.
215. Tian L, Lee P, Singhana B, Chen A, Qiao Y, Lu L, et al. Radiopaque Resorbable Inferior Vena Cava Filter Infused with Gold Nanoparticles. *Sci Rep*. 2017;7(1):2147.
216. Rizas KD, Mehilli J. Stent polymers: Do they make a difference? *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):e002943.
217. da Silva D, Kaduri M, Poley M, Adir O, Krinsky N, Shainsky-Roitman J, et al. Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chem Eng J*. 2018;340:9–14.
218. Pulapura S, Kohn J. Trends in the Development of Bioresorbable Polymers for Medical Applications. *J Biomater Appl*. 1992;6(3):216–50.
219. Mondal D, Griffith M, Venkatraman SS. Polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery: Current scenario and challenges. *Int J Polym Mater Polym Biomater*. 2016;65(5):255–65.
220. Lin HL, Chu CC, Grubb D. Hydrolytic degradation and morphologic study of poly-p-dioxanone. *J Biomed Mater Res*. 1993;27(2):153–66.

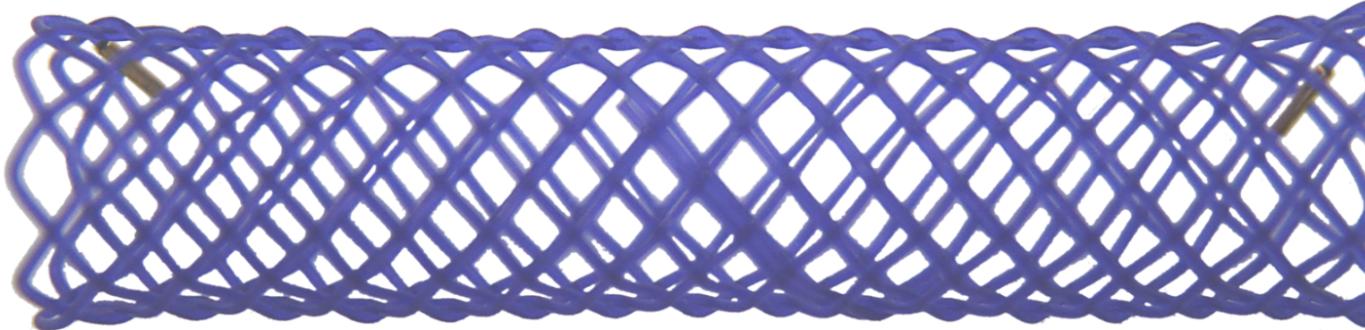
221. Sabino MA, Albuerne J, Müller A, Brisson J, Prud'homme RE. Influence of in vitro hydrolytic degradation on the morphology and crystallization behavior of poly(p-dioxanone). *Biomacromolecules*. 2004;5(2):358–70.
222. Sabino MA, González S, Márquez L, Feijoo JL. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDX. *Polym Degrad Stab*. 2000;69:209–16.
223. Márquez Y, Franco L, Turon P, Martínez JC, Puiggallí J. Study of non-isothermal crystallization of polydioxanone and analysis of morphological changes occurring during heating and cooling processes. *Polymers (Basel)*. 2016;8(10):351.
224. Martins JA, Lach AA, Morris HL, Carr AJ, Mouthuy PA. Polydioxanone implants: A systematic review on safety and performance in patients. *J Biomater Appl*. 2020;34(7):902–16.
225. Han HS, Loffredo S, Jun I, Edwards J, Kim YC, Seok HK, et al. Current status and outlook on the clinical translation of biodegradable metals. *Mater Today*. 2019;23:57–71.
226. Mostaed E, Sikora-Jasinska M, Drelich JW, Vedani M. Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications. *Acta Biomater*. 2018;71:1–23.
227. Witte F, Hort N, Vogt C, Cohen S, Kainer KU, Willumeit R, et al. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion. *Curr Opin Solid State Mater Sci*. 2008;12(5–6):63–72.
228. Boland EL, Shine R, Kelly N, Sweeney CA, McHugh PE. A Review of Material Degradation Modelling for the Analysis and Design of Bioabsorbable Stents. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(2):341–56.
229. Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, Tenekecioglu E, Virmani R, Kleiman NS, et al. Bioresorbable scaffold: The emerging reality and future directions. *Circ Res*. 2017;120(8):1341–52.
230. Kemppainen E, Talja M, Riihelä M, Pohjonen T, Törmälä P, Alfthan O. A bioresorbable urethral stent - An experimental study. *Urol Res*. 1993;21(3):235–8.

231. Park JH, Song HY, Shin JH, Kim JH, Jun EJ, Cho YC, et al. Polydioxanone biodegradable stent placement in a canine urethral model: Analysis of inflammatory reaction and biodegradation. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(8):1257-1264.e1.
232. Kim KY, Park JH, Kim DH, Tsao J, Kim MT, Son WC, et al. Sirolimus-eluting biodegradable poly-L-lactic acid stent to suppress granulation tissue formation in the rat urethra. *Radiology.* 2018;286(1):140–8.
233. ELLA-CS s. r. o. SX-ELLA Stent Esophageal Degradable BD - BD STENT - ELLA-CS, s.r.o. [Internet]. 2011 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.ellacs.eu/sx-ella-stent-jicnovy-biodegradabilni-bd-stent.html>
234. Hirdes MMC, Vleggaar FP, De Beule M, Siersema PD. In vitro evaluation of the radial and axial force of self-expanding esophageal stents. *Endoscopy.* 2013;45:997–1005.
235. Krokidis M, Burke C, Spiliopoulos S, Gkoutzios P, Hynes O, Ahmed I, et al. The use of biodegradable stents in malignant oesophageal strictures for the treatment of dysphagia before neoadjuvant treatment or radical radiotherapy: A feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(4):1047–54.
236. Grolich T, Crha M, Novotný L, Kala Z, Hep A, Nečas A, et al. Self-expandable biodegradable biliary stents in porcine model. *J Surg Res.* 2015;193(2):606–12.
237. Janousek L, Maly S, Oliverius M, Kocik M, Kucera M, Fronek J. Bile Duct Anastomosis Supplied With Biodegradable Stent in Liver Transplantation: The Initial Experience. *Transplant Proc.* 2016;48(10):3312–6.
238. Lämsä T, Jin H, Mikkonen J, Laukkarinen J, Sand J, Nordback I. Biocompatibility of a new bioabsorbable radiopaque stent material (BaSO₄containing poly-L,D-lactide) in the rat pancreas. *Pancreatology.* 2006;6(4):301–5.
239. Laukkarinen J, Nordback I, Mikkonen J, Kärkkäinen P, Sand J. A novel biodegradable biliary stent in the endoscopic treatment of cystic-duct leakage after cholecystectomy. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(7):1063–8.

240. Laukkarinen J, Lämsä T, Nordback I, Mikkonen J, Sand J. A novel biodegradable pancreatic stent for human pancreatic applications: a preclinical safety study in a large animal model. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(7):1106–12.
241. Nordback I, Räty S, Laukkarinen J, Järvinen S, Piironen A, Leppiniemi J, et al. A novel radiopaque biodegradable stent for pancreatobiliary applications - The first human phase I trial in the pancreas. *Pancreatology.* 2012;12(3):264–71.
242. Perkins J, Xu Z, Smith C, Roy A, Kumta PN, Waterman J, et al. Direct Writing of Polymeric Coatings on Magnesium Alloy for Tracheal Stent Applications. *Ann Biomed Eng.* 2015;43(5):1158–65.
243. Wu J, Lee B, Saha P, N Kumta P. A feasibility study of biodegradable magnesium-aluminum-zinc-calcium-manganese (AZXM) alloys for tracheal stent application. *J Biomater Appl.* 2019;33(8):1080–93.
244. Gottlieb J, Fuehner T, Greer M. CASE ANECDOTES, COMMENTS AND OPINIONS Biodegradable stent for vanishing bronchus syndrome after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2017;36(5):591–2.
245. Jones MC, Rueggeberg FA, Faircloth HA, Cunningham AJ, Bush CM, Prosser JD, et al. Defining the biomechanical properties of the rabbit trachea. *Laryngoscope.* 2014;124(10):2352–8.
246. Müllhaupt D, Wenger S, Kircher P, Pfammatter N, Hatt J-M, Ohlerth S. Computed tomography of the thorax in rabbits: a prospective study in ten clinically healthy New Zealand White rabbits. *Acta Vet Scand.* 2017;59(1):72.
247. Safranova EI, Dydykin SS, Grigorevskiy ED, Tverye EA, Kolchenko SI, Piskunova NN, et al. Experimental animal model for assessment of tracheal epithelium regeneration. *Laryngoscope.* 2019;129(6):E213–9.
248. Buccheri S, Capodanno D. Bioabsorbable stents: Only bad news? *Eur Hear J Suppl.* 2019;21(Suppl B):B28–B30.

249. Petrtýl J, Brha R, Horák L, Zádorová Z, Dosedl J, Laasch HU. Management of benign intrahepatic bile duct strictures: Initial experience with polydioxanone biodegradable stents. *Endoscopy*. 2010;42(Suppl 2):E89-91.
250. Giménez ME, Palermo M, Houghton E, Acquafranca P, Finger C, Verde JM, et al. Biodegradable biliary stents: a new approach for the management of hepaticojejunostomy strictures following bile duct injury. Prospective study. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(2):112–6.
251. Serrano C, Lostalé F, Laborda A, Fernández R, Arrazola JR, Rodríguez F, et al. Acceso a la vía aérea alta del animal de experimentación. Modelo útil para tratamiento intervencionista intratraqueal en el Conejo. *intervencionismo*. 2011;11(2):18–22.
252. Jiménez Santamaría J. Manual clínico de animales exóticos. Multimédica Ediciones Veterinarias; 2009.
253. Borkowski R, Karas AZ. Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1999;14(1):44–9.
254. Filippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(8):1141–6.
255. Stoelben E, Koryllos A, Beckers F, Ludwig C. Benign stenosis of the trachea. *Thorac Surg Clin*. 2014;24(1):59–65.
256. Yserbyt J, Dooms C, Vos R, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Anastomotic airway complications after lung transplantation: Risk factors, treatment modalities and outcome-a single-centre experience. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2016;49(1):e1–8.
257. Bourinet V, Raguin T, Fortin M, Chetrit E, Guinde J, Laroumagne S, et al. Experience with Transcordal Silicone Stents in Adult Laryngotracheal Stenosis: A Bicentric Retrospective Study. *Respiration*. 2018;95(6):441–8.
- 210 *Stents biodegradables en vía aérea. Estudio de la respuesta traqueal en modelo animal*

11. Anexos



11. Anexos

11.1 Aprobación de la Comisión Ética Asesora para la Experimentación animal de la Universidad de Zaragoza


**Comisión ética
asesora para la
experimentación animal**
Universidad Zaragoza

**COMISIÓN ÉTICA ASESORA PARA LA
EXPERIMENTACIÓN ANIMAL**
REGISTRO DE SALIDA
Nº 461 Fecha: 05/09/17
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Ref. PI25/17

CONTROL DE BUENA PRÁCTICA EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Título del procedimiento de experimentación:
Estudio de la respuesta traqueal tras la implantación de un stent biodegradable

Título del proyecto en el que se incluye:
Grupo de investigación en técnicas mínimamente invasivas. 21562/UZ

Tipo de proyecto: II **Centro de realización:** ES 50 297 0012 006 (SAEA)
Investigador responsable: Miguel Ángel de Gregorio Ariza
Duración: 2 años **Fecha estimada de inicio del procedimiento:** Julio, 2017
Animales que implica:
especie (s): Conejo (*Oryctolagus cuniculus*)
peculiaridades: Neozelandés, hembras y machos adultos
número: 18
Severidad: Moderado **Evaluación retrospectiva:** NO
Fecha de presentación: 24 de mayo de 2017
Reunida la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal* el día 5 de julio de 2017, y una vez revisada la documentación disponible en relación al procedimiento de experimentación descrito, considera:
QUE EL PROCEDIMIENTO CUMPLE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS Y DE PROTECCIÓN DE LOS ANIMALES UTILIZADOS PARA EXPERIMENTACIÓN QUE SE HA IMPUESTO LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, Y SE ADAPTA A LA NORMATIVA VIGENTE (R.D. 53/2013). Por todo ello, se emite **informe FAVORABLE****.
Esta evaluación será válida únicamente para ESTE PROCEDIMIENTO y durante un periodo de tiempo de cinco años, salvo modificación sustancial del procedimiento presentado. La realización del procedimiento queda supeditada igualmente a la disponibilidad de las instalaciones necesarias en el momento en que se plantee la realización del mismo.
*Órgano habilitado para realizar la evaluación y evaluación retrospectiva (Resolución de 6 de agosto de 2013 de la Dirección General de Alimentación y Fomento Agroalimentario del Gobierno de Aragón).
**Observaciones: Precisa autorización del órgano competente para realización de procedimiento fuera de centro usuario autorizado (Art. 25.4): ES502975000368.

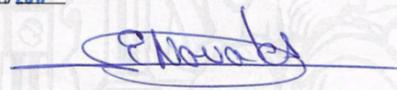
En Zaragoza, a 18 de julio de 2017
EL SECRETARIO DE LA COMISIÓN

Jorge Palacio Liesa

EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN

Luis Miguel García Vinuesa

Domingo Miral, s/n / 50009 Zaragoza
Tel. +34 976 76 28 47
cear@unizar.es / http://cea.unizar.es

La Dirección General de Alimentación y Fomento Agroalimentario del Gobierno de Aragón, a la vista de la evaluación emitida por el órgano habilitado, autoriza la realización del proyecto en los términos descritos en la solicitud.
Fecha: 01/SET/2017

Enrique Novales Allué
Director General de Alimentación y Fomento Agroalimentario
unizar.es

11.2 Comunicaciones a congresos



Autores: S. Rodriguez-Zapater, C. Serrano, S. Lopez-Minguez, F. Lostale1, JA. Guirola, MA. de Gregorio3

Título: Polydioxanone bioabsorbable stent in airway. Tracheal response in an animal model

Tipo de participación: Comunicación oral.

Congreso: CIRSE 2018 (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe).

Lugar de celebración: Lisboa, Portugal.

Fecha: 22 – 25 septiembre 2018.



Autores: S Rodríguez Zapater, C Serrano Casorrán, S López Mínguez, J Rodríguez Gómez, J Andrés Guirola, MA de Gregorio Ariza

Título: Stents biodegradables ¿tienen utilidad en veterinaria?

Tipo de participación: Póster

Congreso: SEVC 2018 (Southern European Veterinarian Conference).

Lugar de celebración: Madrid, España.

Fecha: 18 – 20 octubre 2018.



Autores: S. Rodriguez-Zapater, J. Guirola Ortiz, S. Lopez-Minguez, C. Serrano Casorran, C. Bonastre, F. Lostale, M. De Gregorio3.

Título: Tracheobronchial bioabsorbable stent: experimental study in an animal model.

Tipo de participación: Póster

Congreso: SIR 2019 (44nd Annual Scientific Meeting of Society of Interventional Radiology).

Lugar de celebración: Austin, Texas, EE.UU.

Fecha: 23 – 28 marzo 2019.

11.3 Artículos en revistas



Implantación de stents biodegradables traqueales en animal de experimentación. Descripción de la técnica

Tracheal biodegradable stents implantation in experimental animals. Technique description

Rodríguez Zapater S*, López Minguez S, Bonastre C,
Fuente S, Guirola JA, Serrano Casorrán C

Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión (GITMI)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

DOI

10.30454/2530-1209.2019.2.5

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido: 17 de enero de 2019

Aceptado: 16 de abril de 2019

Disponible online: 1 de julio de 2019

PALABRAS CLAVE

Radiología Intervencionista
Veterinaria

KEYWORDS

Veterinary interventional radiology

| RESUMEN

Objetivo: Describir una técnica segura y poco traumática para la implantación de un stent biodegradable de polidioxanona en un modelo animal.

Material y métodos: Se utilizaron 19 conejos a los que se les implantó un stent biodegradable para evaluar la reactividad traqueal. Los stents fueron cargados manualmente en el sistema liberador en el momento de la intervención. Bajo anestesia general se implantó el stent mediante técnica Seldinger. Para ello se puncionó la tráquea previa exposición quirúrgica, se introdujo una guía y sobre ella se avanzó un dilatador y por último el sistema liberador del stent que se colocó bajo control fluoroscópico. **Resultados:** El procedimiento fue un éxito en el 100 % de los casos. Solo aparecieron complicaciones leves: desgarro al dilatar ($n=1$) y dificultad al retirar la guía ($n=2$). **Conclusiones:** Esta técnica es segura y efectiva para la implantación traqueal en conejo de stents biodegradables de polidioxanona.

| ABSTRACT

Purpose: To describe a safe and less traumatic technique for deployment of a polydioxanone biodegradable stent in an animal model.

Material and Method: 19 rabbits were implanted with a biodegradable stent to assess the tracheal reactivity. At the time of the intervention, the stents were loaded manually into the delivery systems. Under general anesthesia the stent was implanted by the Seldinger technique. For that purpose, the trachea was surgically exposure and punctured, under fluoroscopic control the guidewire was advanced and over it a dilator was introduced before the delivery system of the stent was advanced. **Results:** The procedure was a success in 100 % of the cases. Only minor complications were appeared: tear when dilating ($n=1$) and difficulty by removing the guidewire ($n=2$). **Conclusions:** This technique is safe and effective for the tracheal implantation of polydioxanone biodegradable stents in rabbits.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: rzapater@unizar.es (Rodríguez Zapater S)

| INTRODUCCIÓN

El uso de stents metálicos en las estenosis traqueobronquiales benignas consigue una rápida mejoría de los síntomas respiratorios^{1,2}. Sin embargo, a largo plazo ocasionan importantes complicaciones (sobrecrecimiento, granuloma, fractura)³⁻⁵. Su principal problema es que, al quedar incluidos en el epitelio, su retirada es complicada y agresiva^{4,6}. Por ello la FDA en 2005 emitió un aviso previniendo de su uso en la patología benigna traqueobronquial⁷.

Como alternativa a los stents metálicos se están empleando stents de silicona y stents mixtos. Los stents de silicona son baratos y se pueden retirar con facilidad, pero requieren de broncoscopia rígida bajo anestesia general para su colocación, tienen un diámetro interno pequeño en relación con su diámetro externo, impiden el lavado traqueobronquial y las migraciones son frecuentes^{3,5,6,8,9}. Los stents mixtos suponen un punto medio entre ambos tipos de stent. Al estar construidos como un stent metálico cubierto por un polímero, son autoexpandibles, por lo que pueden implantarse a través de un broncoscopio flexible o bajo control fluoroscópico sin necesidad de anestesia general. No obstante, siguen presentando el problema de impedir el lavado traqueobronquial, además del de las migraciones en el caso de los stents completamente cubiertos, y de la dificultad de retirarlos, así como el riesgo de aparición de granulomas en los stents con los extremos descubiertos^{5,8-10}.

Los stents biodegradables podrían ser una alternativa terapéutica en este tipo de patologías. El objetivo de este tipo de stents es mantener la luz abierta mientras sea necesario y desaparecer cuando no son necesarios¹¹. Estos stents están fabricados en polímeros biodegradables o en metales corrosibles¹². Tanto en las vías aéreas como en otros territorios no vasculares, uno de los stents biodegradables más estudiados son los fabricados en polidioxanona¹³⁻¹⁵. Estos stents, al tener un diseño similar a los stents metálicos teóricamente deberían tener: facilidad de implantación, conservación del lavado traqueobronquial al no estar cubiertos y una luz interior grande respecto a la exterior; al mismo tiempo que se evitarían los problemas relacionados con la retirada de los stents metálicos. El conejo es el animal de experimentación en el que se suelen realizar los estudios en vías aéreas. Esto es debido a que su epitelio traqueal es muy reactivo y semejante al humano. Además son animales de fácil manejo, adquisición y mantenimiento^{16,17}.

En este modelo animal el acceso percutáneo por punción traqueal directa es una técnica de implantación de stents

traqueales segura¹⁷. Sin embargo, los stents de polidioxanona tienen una serie de características (mayor grosor del liberador y necesidad de montar el stent en el liberador inmediatamente antes de la implantación) que hacen que dicha técnica deba ser modificada para poder implantar este tipo de stents en conejos.

Este artículo presenta una técnica para la implantación de stents biodegradables de polidioxanona en animal de experimentación.

| MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento que se describe ha sido empleado dentro de un estudio en el que se está evaluado la reactividad traqueal ante la implantación de un stent biodegradable de polidioxanona. Este procedimiento se realizó en 19 conejos de raza neocelandesa, todos ellos hembras adultas. El diámetro medio de la luz traqueal fue de $6,29 \pm 0,70$ mm.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo la licencia de proyecto PI 49/16 aprobado por el Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza. El cuidado y uso de los animales se realizó de acuerdo con la Política Española de Protección Animal RD 53/2013, que cumple con la Directiva de la Unión Europea 2010/63 sobre la protección de animales utilizados con fines experimentales y otros fines científicos.

SELECCIÓN DEL STENT

La prótesis seleccionada fue un stent biodegradable de polidioxanona de 8×30 mm (ELLA-CS sro, Hradec Králové, República Checa). Debido a que la polidioxanona es radiotransparente el stent tiene una marca radiopaca de oro en cada extremo para visualizarlo bajo control fluoroscópico. Para evitar que el stent conserve la forma comprimida al ser liberado, viene desplegado fuera del sistema liberador.

El sistema liberador tiene un diámetro externo de 11,8 F (3,89 mm) y una longitud activa de 600 mm, además presenta un canal para un guía de 0,035". Esta formado por una vaina dentro de la cual se encuentra el pistón del empujador sobre el cual debe montarse la prótesis antes de implantarla. (figura 1).

El stent se carga en el liberador en el momento que va a utilizarse. En primer lugar, se avanza el pistón del empujador fuera de la vaina. En el extremo de la vaina se acopla el tubo de compresión. El stent se coloca sobre la bobina del pistón, se comprime con los dedos para que entre por dentro del tubo de compresión, mientras se tira del mango para envainar la prótesis dentro del liberador

(figura 2). El stent queda cargado dentro del liberador sin ajustarse al espacio reservado para él (figura 3).

ANESTESIA Y PREPARACIÓN DEL ANIMAL

Los animales fueron anestesiados mediante la inyección intramuscular de una combinación de medetomidina (Sedator®, Eurovet Animal Health, Holanda) (0,5 mg/kg) y ketamina (Imalgene 1000®, Merial, España) (25 mg/kg). Se utilizó una mascarilla laríngea (v-gel®, dociinnovent®, Reino Unido) con el fin de mantener el control de la vía aérea y oxigenar al paciente sin interferir con los procedimientos que se realizaron en la tráquea. En los casos en los que el procedimiento fue más largo de 20 minutos

se administro una dosis intramuscular extra de ketamina (0,5 mg/kg). Durante todo el procedimiento los animales fueron monitorizados.

PROCEDIMIENTO

Los animales fueron posicionados en decúbito dorsal, con el cuello elevado y en hiperextensión y con las extremidades anteriores dirigidas hacia caudal.

Se realizó una incisión de 1 cm en la piel a nivel del cricoides - tráquea craneal; y se disecaron los tejidos hasta exponer la cara ventral de la tráquea. Con un catéter periférico de 18 G (Introcan® B. Braun, Alemania) se puncionó entre los dos anillos traqueales más craneales. A través del catéter periférico se administraron 0,15 ml de lidocaína 5 % (B. Braun, España) y se avanzó, bajo control fluoroscópico, una guía teflonada de 0,035" con punta en J (Starter™ Guidewire, Boston Scientific, Irlanda) bañada en lidocaína. (figura 4)

El acceso fue ampliado ligeramente con una hoja de bisturí del número 11 y sobre la guía se avanza un dilatador de 12 F para adaptar el acceso al diámetro del sistema liberador. Finalmente se avanza el sistema liberador cargado con el stent. (figura 5).

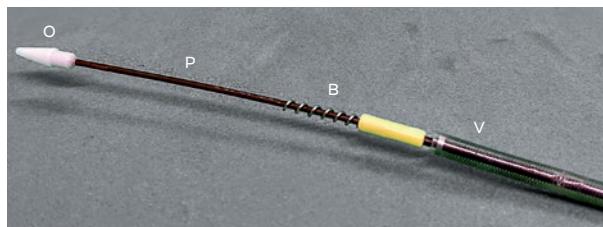


Fig.1: Extremo distal sistema liberador. O: Oliva; P: Pistón del empujador; B: Bobina; V: Vaina



Fig.2: Carga del stent.



Fig.3: Stent cargado.

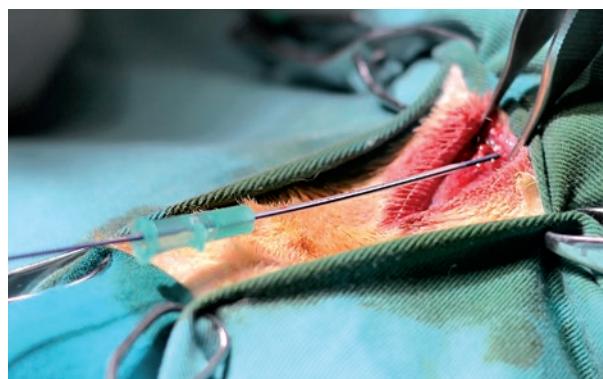


Fig.4. Punción traqueal y comienzo técnica Seldinger



Fig.5. Avance del sistema liberador sobre la guía.

Bajo guía fluoroscópica, utilizando las marcas radiopacas como referencia, se liberó el stent al menos 1 cm craneal a la carina. (Figura 6) Antes de retirar el liberador se en vainaba el pistón dentro de la vaina.

Después de retirar el liberador y la guía con precaución para evitar mover el stent, se cerró el acceso traqueal mediante un único punto simple con una sutura de gliconato de 4/0 que abarcaba el anillo craneal y el anillo caudal al acceso (figura 7) y se suturó la incisión con sutura intradérmica con el mismo material.

Previamente al procedimiento se administraron 50 mg/kg de oxitetraciclina (Terramicina LA, Pfizer, Madrid, España) como cobertura antibiótica y 0,2 mg/kg de meloxicam (Metacam® Boehringer Ingelheim, Alemania) como analgesia posquirúrgica.

RESULTADOS

Ningún animal murió durante el procedimiento ni aparecieron complicaciones graves.

Como complicaciones leves, en un animal se produjo un desgarro de un anillo traqueal al dilatar el acceso por lo que fueron necesarios dos puntos en lugar de uno para cerrar el defecto; y en dos animales hubo dificultades para retirar la guía debido a que la punta en J se enganchó en la malla del stent. En todos los casos se resolvieron sin dificultad.

DISCUSIÓN

El conejo es un modelo animal ampliamente empleado en los estudios de la vía aérea. Diversos tipos de prótesis, tanto intraluminales como extraluminales, han sido testadas en este modelo¹⁸⁻²⁰.

En el estudio que se presenta, la técnica empleada fue un éxito en el 100 % de los casos, no produciéndose

muertes ni complicaciones graves en ninguno de los 19 animales en los que se realizó, por lo tanto se trata de una técnica segura y reproducible.

Solo aparecieron complicaciones menores en 3 animales. En uno de ellos se produjo un pequeño desgarro en la tráquea al dilatar el acceso por lo que fueron necesarios dos puntos de sutura en lugar de uno, sin tener ninguna repercusión clínica. Esta complicación se evita realizando una correcta ampliación del acceso con un bisturí del número 11 previamente a la dilatación. Los otros dos casos de complicaciones menores fueron debidas a dificultades en la extracción de la guía debido a que la punta en J se enganchó en el stent, pero fueron resueltas fácilmente redirigiendo la guía. Esta guía teflonada con punta en J se seleccionó en lugar de una hidrofílica como se describe en la implantación de stents metálicos en otros estudios^{17,19}, debido a la necesidad de tener un mayor soporte durante la liberación del stent, y la punta en J permite proteger a la tráquea y los bronquios de posibles perforaciones.

Serrano et al. presentaron un estudio en el que comparaban tres técnicas diferentes para la implantación de stents traqueales en conejos: peroral, a través de una traqueostomía y percutánea. En la implantación peroral, que es la más similar al procedimiento en un paciente, observaron dificultades técnicas debidas a la anatomía del conejo e interferencias en la anestesia. La traqueostomía evita estos problemas, pero supone un mayor trauma con su riesgo quirúrgico e interferencias con los resultados del estudio debidos a la cicatrización. Por ello concluyen que la implantación percutánea mediante punción directa es la mejor opción¹⁷. Siguiendo estas conclusiones, en primer lugar, se planteó realizar la

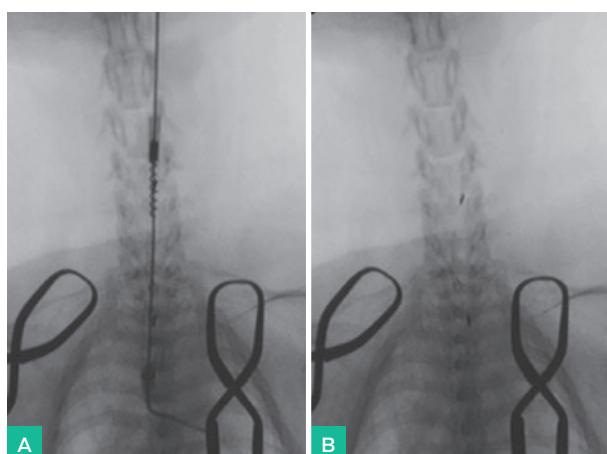


Fig.6. Liberación del stent bajo control fluoroscópico. A: Sistema liberador cargado; B: Stent liberado.



Fig.7. Cierre del acceso.

implantación de los stents biodegradables mediante la técnica percutánea. Sin embargo, las características del liberador obligó a seleccionar otra técnica. Los sistemas liberadores de los stents metálicos empleados en estudios en conejo tienen un diámetro de 6-8 F, mientras que el liberador empleado en este estudio tiene 11,8 F, un diámetro relativamente grande para la luz traqueal de los conejos (6 mm). Debido a este diámetro y a la mayor rigidez del propio liberador se decidió exponer quirúrgicamente la tráquea antes de hacer el acceso por punción. De esta manera se consigue un mayor control y permite realizar el cierre el defecto causado por el liberador en la tráquea para evitar enfisema.

En otro estudio en el que han empleado stents biodegradables no han tenido este problema ya que han optado por el acceso peroral²¹. Otros stents biodegradables han sido testados en conejos implantándose a través de una traqueostomía longitudinal que abarcando varios anillos traqueales debido a las características del stent estudiado o con la intención de crear simultáneamente un modelo de estenosis²²⁻²⁴. Kawahara et al. emplearon una traqueotomía incidiendo en el punto de una anastomosis que habían realizado siete días antes para crear un modelo de estenosis²⁵. En el caso expuesto caso se prefirió evitar el acceso peroral con el fin de tener controlada la vía aérea y poder oxigenar al paciente, procurando además realizar una cirugía lo menos traumática posible.

Otras dificultades observadas estaban relacionadas con el hecho de que la prótesis deba ser montada manual-

mente. Esto ocasionó que el stent no siempre quedaba en la misma posición. Además, al ser el espacio para cargar el stent en el liberador mayor que la longitud del stent comprimido y tener el liberador una oliva de gran tamaño, ofrecía poco margen a la hora de liberar el stent a una determinada altura de la tráquea. De este modo se corría el riesgo de, por un lado, introducir demasiado profundo el liberador llegando a un bronquio; o por otro lado, que al retirar la vaina, la bobina del pistón quedara en el acceso traqueal aumentando el traumatismo sobre el acceso.

Se considera que con el empleo de esta técnica para implantar un stent traqueal en conejos con un dispositivo relativamente grande, se alcanza un compromiso entre el mayor control, aunque mayor trauma, que aporta la técnica de la traqueostomía y el mínimo trauma posible sobre la tráquea que aporta la técnica de Seldinger. Como conclusión, la combinación de la exposición quirúrgica de la tráquea con la implantación del stent mediante técnica Seldinger es una técnica segura, efectiva y reproducible para la implantación de este stent biodegradable de polidioxanona en conejos.

| AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento a Celia Claver por las fotografías del procedimiento.

| CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

| REFERENCIAS

1. Husain SA, Finch D, Ahmed M, Morgan A, Hetzel MR. Long-Term Follow-Up of Ultraflex Metallic Stents in Benign and Malignant Central Airway Obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1251-6.
2. Maeda K, Ono S, Tazuke Y, Baba K. Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):293-6.
3. Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J.* 2002;19(2):356-73.
4. Noppen M, Van Renterghem D, Vanderstraeten P. The wrong stent at the wrong time: A cautionary tale. *Respiration.* 2003;70(3):313-6.
5. Fortin M, MacEachern P, Hergott CA, Chee A, Dumoulin E, Tremblay A. Self-expandable metallic stents in nonmalignant large airway disease. *Can Respir J.* 2015;22(4):235-6.
6. Rampey AM, Silvestri GA, Gillespie MB. Combined endoscopic and open approach to the removal of expandable metallic tracheal stents. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;133(1):37-41.
7. Food and Drug Administration. FDA public health notification: complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders [Internet]. Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health; 2005 [cited 2018 Mar 15]. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111190626/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062115.htm>
8. Madan K, Dhooria S, Sehgal IS, Mohan A, Mehta R, Pattabhiraman V, et al. A Multicenter Experience with the Placement of Self-Expanding Metallic Tracheobronchial y Stents. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2016;23(1):29-38.

9. Folch E, Keyes C. Airway stents. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2018;7(2):273-83. Available from: www.annalscts.com
10. Marchese R, Poidomani G, Paglino G, Crimi C, Lo Nigro C, Argano V. Fully covered self-expandable metal stent in tracheobronchial disorders: Clinical experience. *Respiration*. 2015;89(1):49-56.
11. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2006;18(2):70-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446520>
12. Im SH, Jung Y, Kim SH. Current estatus and future direction of biodegradable metallic and polymeric vascular scaffolds for next-generation stents [Internet]. Vol. 60, *Acta Biomaterialia*. Elsevier; 2017, p. 3-22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706117304567?via%3Dhub>
13. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, Van Boeckel PG, Romeo F, Pagano N, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: The BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010;72(5):927-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2010.07.031>
14. Mauri G, Michelozzi C, Melchiorre F, Poretti D, Pedicini V, Salvetti M, et al. Benign biliary strictures refractory to standard bilioplasty treated using polydioxanone biodegradable biliary stents: retrospective multicentric data analysis on 107 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2016;26(11):4057-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4278-6>
15. Stehlík L, Hytych V, Letackova J, Kubena P, Vasakova M. Biodegradable polydioxanone stents in the treatment of adult patients with tracheal narrowing. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015;15(1):164. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687362/>
16. Jones MC, Rueggeberg FA, Faircloth HA, Cunningham AJ, Bush CM, Prosser JD, et al. Defining the biomechanical properties of the rabbit trachea. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2352-8.
17. Serrano C, Lostalé F, Laborda A, Fernández R, Arrazola JR, Rodríguez F, et al. Acceso a la vía aérea alta del animal de experimentación. Modelo útil para tratamiento intervencionista intratraqueal en el Conejo. *Intervencionismo*. 2011;11(2):18-22.
18. Choi JS, Kim JM, Kim JW, Kim YM, Park IS, Yang SG. Prevention of tracheal inflammation and fibrosis using nitinol stent coated with doxycycline. *Laryngoscope* [Internet]. 2018 Jul 1;128(7):1558-63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.27028>
19. Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-Panadero F, de Blas I, Laborda A, Gregorio MA de. Tracheal Self-Expandable Metallic Stents: A Comparative Study of Three Different Stents in a Rabbit Model. *Arch Bronconeumol (English Ed)* [Internet]. 2016 Mar;52(3):123-30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157921291500213X>
20. Gorostidi F, Courbon C, Burki M, Reinhard A, Sandu K. Extraluminal biodegradable splint to treat upper airway anterior malacia: A preclinical proof of principle. *Laryngoscope* [Internet]. 2018 Feb 1;128(2):E53-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.26857>
21. Novotny L, Crha M, Rauser P, Hep A, Misik J, Necas A, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):437-44.
22. Liu KS, Liu YH, Peng YJ, Liu SJ. Experimental absorbable stent permits airway remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011;141(2):463-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.08.008>
23. Ng Anthony HC, Ng Nelson SP, Zhu GH, Lim LHY, Venkatraman SS. A fully degradable tracheal stent: In vitro and in vivo characterization of material degradation. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2012;100 B(3):693-9.
24. Zhu GH, Ng AHC, Venkatraman SS, Boey FYC, Wee ALY, Trasti SL, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope* [Internet]. 2011 Oct;121(10):2234-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823127>
25. Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(12):1967-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.020>



Original

Stent traqueal biodegradable de polidioxanona. Estudio de la reactividad en conejo



Sergio Rodriguez-Zapater^a, Carolina Serrano-Casorran^{a,b,*}, José A. Guirola^{a,c}, Sandra Lopez-Minguez^a, Cristina Bonastre^{a,b} y Miguel A. de Gregorio^{a,c}

^a GITMI, Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión, Universidad de Zaragoza. DGA Gobierno de Aragón, Zaragoza, España

^b Departamento de Patología Animal, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^c Unidad de Radiología Intervencionista, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2020

Aceptado el 17 de febrero de 2020

On-line el 27 de marzo de 2020

Palabras clave:

Stents

Biodegradable

Polidioxanona

Estenosis traqueal

Obstrucción de la vía aérea

Modelo animal

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio es evaluar la reactividad traqueal inducida por un stent traqueal biodegradable de polidioxanona.

Material y métodos: Veintidós conejos se dividieron en 3 grupos con diferentes tiempos de supervivencia (30, 60 y 90 días postimplantación). Se implantó un stent biodegradable en cada animal, excepto en uno de cada grupo (control negativo). La implantación se realizó a través de una pequeña traqueotomía y bajo control fluoroscópico. Al finalizar los tiempos de supervivencia programados se realizaron estudios de TC y anatopatológicos.

Resultados: Ningún animal murió durante el procedimiento ni en el seguimiento. El stent había desaparecido en el 100% de los casos a los 90 días, en el 50% a los 60 días y en ninguno a los 30 días. En los estudios de TC se observó un grosor de la pared traqueal mayor a los 30 que a los 60 y 90 días (1.60 ± 0.41 mm en la parte central del stent frente a 1.11 ± 0.18 y 0.94 ± 0.11 ; $P = .007$). En el estudio anatopatológico no se encontraron granulomas. A los 30 días se observaba cierto grado de alteración histológica, la cual se reduce a los 60 y 90 días. También se encuentran las diferencias, tanto en las TC como en la histología, entre animales con el stent presente y animales con el stent degradado.

Conclusiones: Los stents de polidioxanona producen una leve reacción traqueal que revierte con la degradación. El uso de estos stents biodegradables en la patología traqueal benigna es prometedor.

© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Reactivity Study of a Biodegradable Polydioxanone Tracheal Stent in a Rabbit Model

ABSTRACT

Keywords:

Biodegradable stents

Polydioxanone

Tracheal stenosis

Airway obstruction

Animal model

Introduction: The objective of this study was to evaluate tracheal reactivity induced by a biodegradable polydioxanone tracheal stent.

Materials and methods: Twenty-two rabbits were divided into 3 groups assigned to different survival times (30, 60 and 90 days post-implantation). A biodegradable stent was implanted in each animal, except for 1 of each group (negative control). Implantation was performed through a small tracheotomy under fluoroscopic control. CT and histopathological studies were scheduled at the end of survival times.

Results: No animal died during the procedure or follow-up. The stent had disappeared in 100% of the cases at 90 days, in 50% at 60 days, and in none at 30 days.

CT studies revealed a greater tracheal wall thickness at 30 days than at 60 and 90 days (1.60 ± 0.41 mm in the central part of the stent versus 1.11 ± 0.18 and 0.94 ± 0.11 ; $P = .007$, respectively). No granulomas were observed on histopathology. Some degree of histological changes were noted at 30 days, which had reduced at 60 and 90 days. Differences were also found in both CT and histology between animals in which the stent was present and animals in which it had degraded.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolina.serrano@unizar.es (C. Serrano-Casorran).

Conclusions: Polydioxanone stents produce a mild reaction that reverts with tracheal degradation. The use of these biodegradable stents in benign tracheal disease is promising.

© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las estenosis traqueobronquiales benignas (ETBB) suponen una disminución del calibre de la tráquea o de los bronquios principales; pueden producir alteraciones del flujo aéreo y conllevan siempre una grave comorbilidad respiratoria. Pueden ser congénitas o adquiridas. La adquirida más frecuente es la secundaria a la intubación endotraqueal, pudiendo existir otros orígenes, como inflamatorios, infecciosos, traumáticos e iatrogénico¹. El tratamiento clásico ha sido la cirugía, actualmente considerada por muchos cirujanos como la terapia de elección^{2,3}. En los últimos años han surgido tratamientos endoscópicos con resultados controvertidos, tales como traqueoplastia y broncoplastia con balón, láser, crioterapia, electrocauterio, terapia fotodinámica y tratamientos locales con fármacos (corticoides, 5-fluorouracilo y mitomicina C)^{3–6}. La alternativa al tratamiento quirúrgico ha sido la colocación de *stents* de diversa construcción y morfología.

Los *stents* de silicona⁷, muy utilizados hasta la actualidad, presentan problemas de migración y acumulación de moco con sobrecrecimiento bacteriano⁸. Además, requieren broncoscopia rígida con anestesia general para su implantación^{8,9}. Los *stents* metálicos autoexpandibles (SMA) producen una mejoría inmediata de los síntomas^{8,10–12}, con grandes ventajas a corto plazo: fácil implantación mediante endoscopio flexible o bajo guía fluoroscópica sin necesidad de anestesia general y una gran luz en relación con su diámetro^{8,9,12}. Sin embargo, estos *stents* presentan importantes complicaciones a largo plazo y su retirada siempre es complicada y peligrosa^{8,10,13,14}. Debido a estas complicaciones, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense advirtió en contra de su uso en la patología benigna¹⁵.

Con el fin de solventar algunas de las desventajas de los SMA descubiertos, se han desarrollado *stents* metálicos autoexpandibles cubiertos (SMAC) de un polímero. Estos presentan las ventajas de los SMA, pudiendo ser extraídos, pero también tienen problemas de sobreinfección^{14,16,17}.

Los *stents* biodegradables comienzan a ser utilizados en todos los territorios anatómicos bajo el concepto de que actúen mientras son necesarios y desaparezcan después. Estos *stents* están construidos con metales corrosibles o polímeros biodegradables^{18,19}, siendo la polidioxanona uno de los polímeros más usados por su largo tiempo de degradación²⁰.

El objetivo de esta publicación es estudiar la reactividad traqueal a un *stent* biodegradable de polidioxanona (SBP) en animal de experimentación sano, realizando un seguimiento clínico, mediante estudio de imagen y anatopatológico.

Material y métodos

Se trata de un estudio experimental realizado con la aprobación del Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza y siguiendo la declaración de la iniciativa ARRIVE. El cuidado y el uso de los animales se realizaron de acuerdo con la Política Española de Protección Animal RD 53/2013, que cumple con la Directiva de la Unión Europea 2010/63 sobre la protección de animales utilizados con fines experimentales y otros fines científicos.

Sujetos de estudio

En el estudio se incluyeron 22 conejos (*Oryctolagus cuniculus*) sanos, hembras adultas de raza neozelandesa ($4,61 \pm 0,52$ kg). Los animales eran alimentados *ad libitum* con un pienso estándar y alojados en jaulas individuales con suelo de rejilla destinadas a la especie, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h.

Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos con diferentes tiempos de supervivencia (fig. 1). A todos los animales de cada grupo se les implantó un SBP, excepto en uno en cada grupo, que actuó de control negativo.

Stent

Se estudió un SBP (ELLA-CS sro, República Checa). El stent está construido con un único filamento de polidioxanona de 3,5 EP tejido. Las medidas de los *stents* fueron 8×30 mm, tenían forma cilíndrica y presentaban una marca radiopaca (MR) de oro en cada extremo. Los *stents* eran autoexpandibles y eran suministrados fuera del sistema liberador, por lo que debían cargarse en el mismo inmediatamente antes de la implantación. La polidioxanona es un polímero biodegradable empleado desde los años ochenta en suturas y otras prótesis. Se considera que ocasiona poca reacción tisular y es no antigenico ni pirógeno. Es un poliéster que se degrada por hidrólisis (se acelera en medio ácido), resultando en productos de degradación que pueden ser eliminados por la orina o metabolizados en el ciclo del ácido cítrico. Como sutura tiene un tiempo de absorción de 182–238 días^{21,22}.

Procedimiento

Previamente al procedimiento se hizo un examen clínico de los animales. La implantación se realizó bajo anestesia general, administrándose una combinación de medetomidina (Sedator®, Eurovet Animal Health, Países Bajos) (0,5 mg/kg) y ketamina (Imalgene 1000®, Merial, España) (25 mg/kg) por vía intramuscular. Los animales se mantuvieron oxigenados mediante una mascarilla laríngea y el mantenimiento anestésico se realizó mediante inyecciones intramusculares de ketamina (0,5 mg/kg) cada 20 min, siendo monitorizados durante todo el procedimiento.

Con el fin de poder mantener la mascarilla laríngea para controlar la vía aérea, oxigenando y ventilando a los animales durante todo el procedimiento, las implantaciones se realizaron a través de una mini traqueostomía y bajo control fluoroscópico. En cada intervención el animal se posicionó en decúbito supino con el cuello en hiperextensión. Se realizó una pequeña incisión en el cuello y se disecaron los tejidos hasta visualizar la tráquea. Se puncionó la tráquea a nivel inmediatamente caudal al cricoides entre dos anillos traqueales con un trocar plástico periférico de 18 G (Introcan® B. Braun, Alemania). A través de la vaina plástica del trocar se administraron 0,15 ml de lidocaína 5% (B. Braun, Barcelona, España). Bajo guía fluoroscópica se avanzó una guía teflonada de 0,035" y punta en J (StarterTM Guidewire, Boston Scientific, Irlanda) impregnada en lidocaína. El acceso se dilató con un dilatador 12 Fr (12 F dilator Cook Medical, min). El sistema liberador con el *stent* cargado (11,8 Fr) se avanzó sobre la guía y se liberó el *stent* al menos 1 cm craneal a la carina. La liberación se realizó bajo guía fluoroscópica visualizando las marcas radioopacas. En los animales control

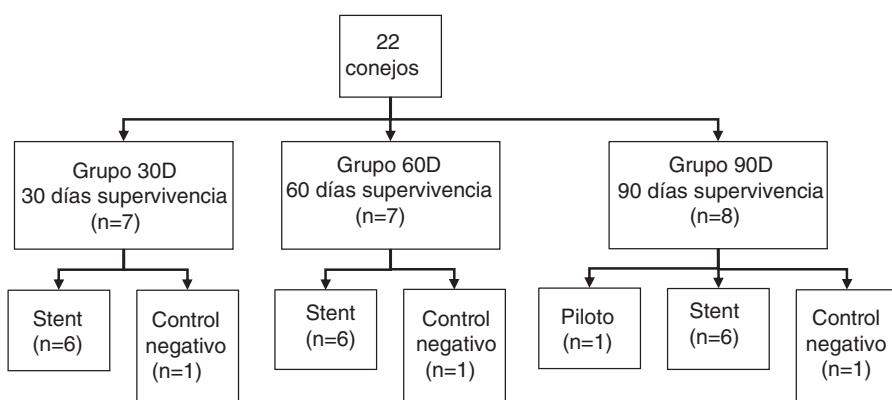


Figura 1. Distribución de los animales en los grupos de estudio.

se realizó el mismo procedimiento, pero empleando un liberador vacío.

Antes del procedimiento se administraron 50 mg/kg de oxite-traciclina (Terramicina LA, Pfizer, Madrid, España) como cobertura antibiótica y 0,2 mg/kg de meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim, Alemania) como analgesia posquirúrgica.

Seguimiento clínico

Se definió éxito técnico cuando pudo realizarse el procedimiento sin complicaciones.

Tras la implantación se realizó un seguimiento clínico de los animales durante el periodo de supervivencia predefinido (30, 60 y 90 días en función del grupo) en el que se evaluó la condición física y la presencia de síntomas respiratorios. Se consideró éxito clínico cuando los animales sobrevivieron el tiempo programado y no apareció sintomatología que requiriera de terapia adicional.

Estudio de tomografía computarizada

Finalizado el tiempo de supervivencia programado, se realizaron estudios de TC (GE Healthcare Brivo™ CT325 16 slice) bajo sedación en todos los animales (en el piloto se realizó una TC a los 30 y 90 días). En los estudios el grosor de corte fue de 1 mm con separación entre cortes de 0,5 mm y se realizaron reconstrucciones multiplanares.

Para facilitar el estudio de las imágenes se dividió la tráquea en 5 secciones, según se muestra en la figura 2. Cuando hubo degradación del stent, se estimó su posición de acuerdo con su ubicación en la fluoroscopia realizada en la implantación.

Se evaluó la presencia de MR y de imágenes compatibles con granulomas; además se midió el grosor de la pared traqueal.

Estudio anatomo-patológico

Después del estudio de TC y aun bajo sedación, los animales fueron sacrificados con pentobarbital sódico (Dolethal®, Vétoquinol, Francia) por vía intravenosa. Se extrajeron las tráqueas para su estudio macroscópico y microscópico.

Las muestras obtenidas se fijaron en formol al 10%, se incluyeron en parafina, se cortaron y tiñeron con hematoxilina-eosina. Las tráqueas se dividieron en 3 porciones (craneal, medial y caudal) para su estudio anatomo-patológico. El grado de alteración se evaluó mediante el sistema de puntuación mostrado en la tabla 1²³.

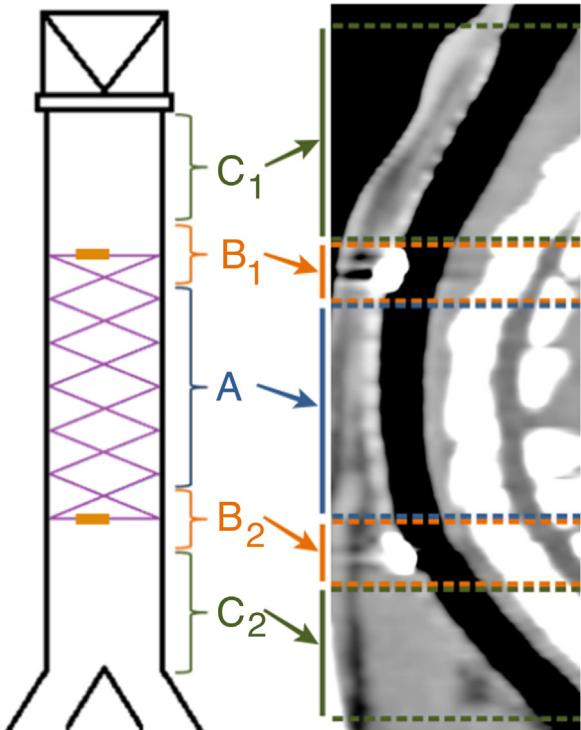


Figura 2. División de la tráquea para su estudio en TC.

Análisis estadístico

Todos los datos y análisis estadísticos fueron procesados usando SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Macintosh, versión 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.). Se estableció un error de 0,05. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y las cuantitativas se describieron como media ± desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon usando la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher. Antes de las comparaciones, se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas usando el test de Shapiro-Wilk. Si los datos seguían una distribución normal, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes (2 medias) o el análisis de varianza, ANOVA (más de 2 medias). Para las distribuciones no normales se empleó la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Para las muestras pareadas se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Tabla 1

Sistema de puntuación para evaluar la alteración epitelial en el estudio anatomo-patológico

Parámetro	Clasificación	Puntos
Engrosamiento epitelial	Sin engrosamiento ($\leq 50 \mu\text{m}$)	0
	Engrosamiento ligero ($> 50-100 \mu\text{m}$)	1
	Engrosamiento moderado ($> 100-150 \mu\text{m}$)	2
	Engrosamiento severo ($> 150 \mu\text{m}$)	3
Engrosamiento subepitelial	No valorable (epitelio destruido)	—
	Sin engrosamiento ($\leq 400 \mu\text{m}$)	0
	Engrosamiento ligero ($> 400-600 \mu\text{m}$)	1
	Engrosamiento moderado ($> 600-800 \mu\text{m}$)	2
Alteración epitelial	Engrosamiento severo ($> 800 \mu\text{m}$)	3
	Sin alteración (30% células caliciformes y 70% células ciliadas)	0
	Alteración ligera (30-50% células caliciformes y 70-50% células ciliadas)	1
	Alteración moderada (50-70% células caliciformes y 30-50% células ciliadas)	2
	Alteración severa ($> 70\%$ células caliciformes y $< 30\%$ células ciliadas)	3
	Epitelio destruido	4
Metaplasia escamosa	Ausencia de focos de metaplasia escamosa	0
	Presencia de focos de metaplasia escamosa	1
Neovascularización	Sin alteración de la cantidad (< 5 vasos/campo)	0
	Ligero aumento de la cantidad (5-15 vasos/campo)	1
	Grave aumento de la cantidad (> 15 vasos/campo)	2
Inflamación aguda (neutrófilos)	Sin inflamación aguda	0
	Inflamación aguda ligera (1-10 focos inflamatorios)	1
	Inflamación aguda moderada (> 10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración)	2
	Inflamación aguda severa (inflamación generalizada a elevada concentración)	3
Inflamación crónica (linfocitos e histiocitos)	Sin inflamación crónica	0
	Inflamación crónica ligera (1-10 focos inflamatorios)	1
	Inflamación crónica moderada (> 10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración)	2
	Inflamación crónica severa (inflamación generalizada a elevada concentración)	3
Presencia de granuloma	Sin formación de granuloma	0
	Presencia de granuloma aislado	1
	Presencia de más de un granuloma	2
Puntuación máxima		21

Resultados

El éxito técnico y clínico fue del 100%. Durante el seguimiento clínico el estado de salud de los animales fue bueno, sin que se observaran síntomas respiratorios significativos.

Estudio de TC

Las MR estaban presentes en todos los animales implantados a los que se les realizó la TC a los 30 días postimplantación ($n=7$); estaban presentes en el 50% ($n=3$) de los animales del grupo D60, habiendo desaparecido en el 50% ($n=3$) restante; en el grupo D90 las MR habían desaparecido en el 100% de los animales ($n=7$) ($p<0,001$; V de Cramer: 0,837) (fig. 3).

No se observó migración del stent en ninguna de las TC en las cuales las MR estaban presentes. En las TC en las que las MR no se observaron en la tráquea, tampoco se observaron en el pulmón. En 7 TC (30,4%) se hallaron imágenes compatibles con granulomas, conservándose la permeabilidad traqueal en todos los animales. La localización de los posibles granulomas fue: A ($n=1$), B1 ($n=3$) y C1 ($n=3$). En el área C1 se observaron diferencias significativas ($p=0,038$; Phi: 0,509) en el grosor de la pared traqueal en función de si había presencia ($1,37 \pm 0,30 \text{ mm}$) o ausencia ($1,02 \pm 0,13 \text{ mm}$) de posibles granulomas. No se encontraron diferencias significativas entre controles y animales implantados en ninguno de los parámetros estudiados. Los resultados del grosor de la pared traqueal se muestran en la figura 4.

Estudio anatomo-patológico

En todos los casos en los que las MR estaban presentes en la TC se confirmó la presencia del stent en el estudio de la pieza macroscópica, mientras que en aquellos casos en los que no lo estaban no se encontraron restos del stent en la pieza anatómica.

En el estudio histológico no se encontraron granulomas que confirmasen las imágenes observadas en TC. En ningún caso en que el stent aún estaba presente se evidenció una reepitelización del mismo, observándose únicamente impresiones de los filamentos en el epitelio o invaginaciones del mismo sobre los filamentos sin llegar a cubrirlos por completo.

En los animales implantados se encontraron diferencias significativas ($p=0,28$) en el grado de alteración histológica entre las puntuaciones de la zona A ($4,56 \pm 2,23$ puntos) y las de la zona C1 ($5,22 \pm 2,60$ puntos), no observándose diferencias significativas con la zona C2 ($4,56 \pm 2,31$ puntos).

Las puntuaciones totales se muestran en la figura 5 y las imágenes, en la figura 6.

Evolución temporal

El estudio evolutivo a 30, 60 y 90 días mostró cambios histológicos en los animales implantados. Se observó que en general, con el paso del tiempo, se produjo un ligero aumento del grosor del epitelio, un cambio en las poblaciones celulares del epitelio con un aumento del número de células caliciformes y una disminución de células ciliadas, si bien los cilios en general aparecen conservados. Además, presencia de focos inflamatorios tanto crónicos como agudos, aunque en estos últimos las diferencias no son significativas respecto al grupo control.

En los grupos sacrificados a los 30 y 60 días postimplantación se observó un ligero aumento del espesor subepitelial, sin existir diferencias significativas entre grupos. En los casos en que el grosor subepitelial era menor de $400 \mu\text{m}$ (menor al de los animales control), el tejido conjuntivo aparecía más denso.

Los focos de metaplasia escamosa observados aparecen como pequeños focos rodeados por epitelio normal. Las puntuaciones obtenidas en los parámetros metaplasia escamosa y neovascularización alcanzan su máximo en el grupo D30, son más reducidas

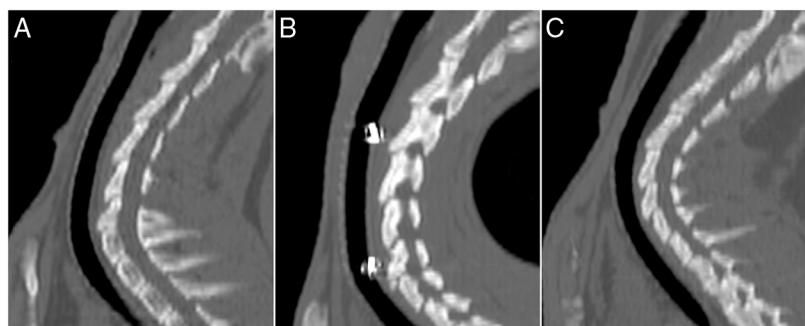


Figura 3. Imágenes de TC, reconstrucciones sagitales. A) Control. B) D30 (stent sin degradar). C) D90 (stent degradado).

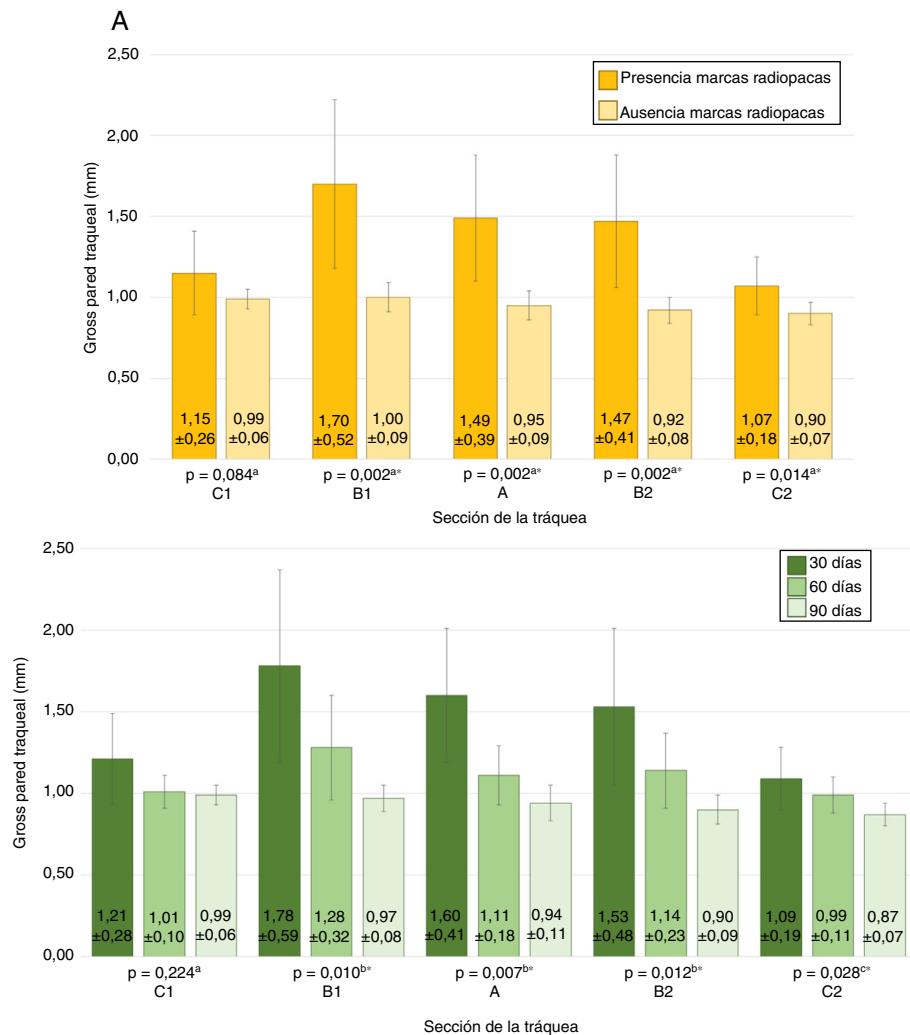


Figura 4. Grosores de la pared traqueal en el estudio de TC. Gráfica A: medidas según presencia o ausencia de MR. Gráfica B: medidas según tiempo posimplantación.

^a Significación de la prueba t de Student.

^b Significación de la prueba Kruskal-Wallis.

^c Significación de ANOVA.

sin ser significativamente diferentes en el grupo D60, y en el grupo D90 no se observan focos de metaplasia escamosa ni de neovascularización. Existen diferencias significativas entre las puntuaciones de los grupos D30 y D90 tanto en el parámetro metaplasia escamosa ($p=0,001$) como en el parámetro neovascularización ($p=0,006$).

Considerando la suma de la puntuación de todos los parámetros se observa una disminución de las puntuaciones a lo largo del tiempo, siendo la media de las puntuaciones del grupo D90

significativamente diferente de las del grupo D30 ($p=0,003$) y del grupo D60 ($p=0,003$).

Evolución de la degradación

Desde la perspectiva de la degradación se encontraron dos situaciones: la completa degradación del *stent* y la persistencia de este. Se observaron diferencias significativas en las medias de las puntuaciones totales entre los casos en que el *stent* aún estaba presente

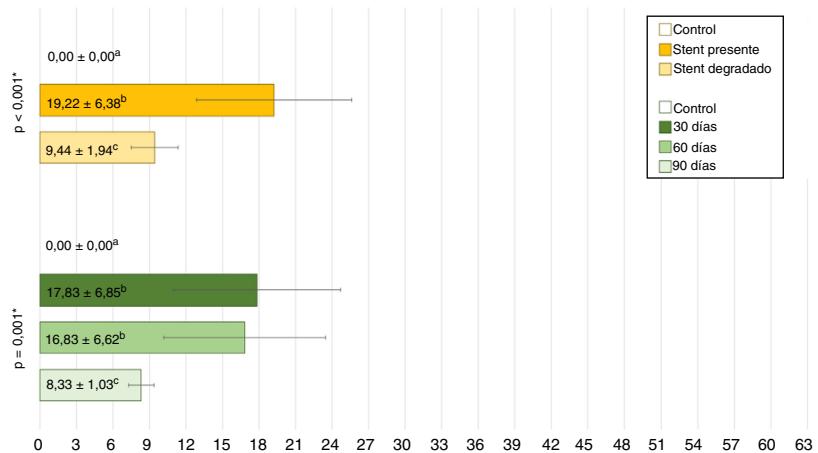


Figura 5. Puntuaciones medias totales de los estudios anatomopatológicos. Colores amarillos: puntuaciones según stent presente o degradado. Colores verdes: puntuaciones según tiempo postimplantación.

Los valores con el mismo superíndice indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos, según la prueba de la U Mann-Whitney para valores pareados.

* Significación de la prueba de Kruskal-Wallis.

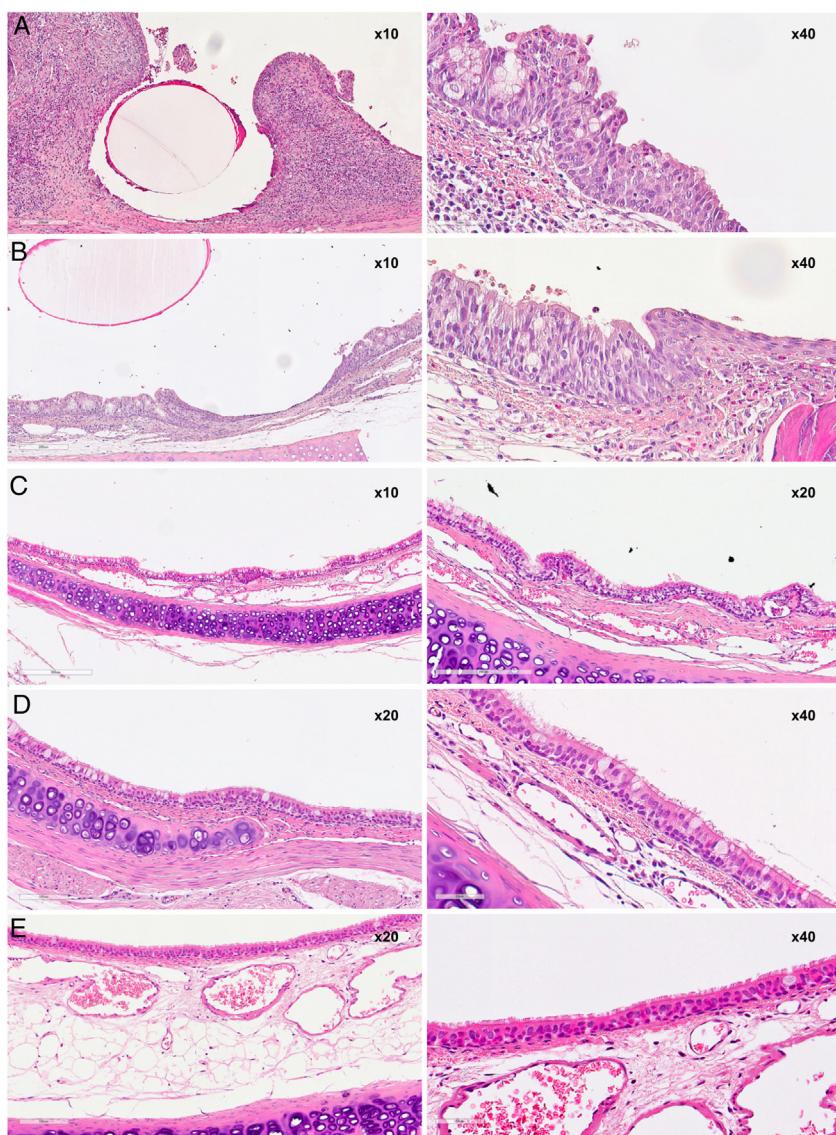


Figura 6. Imágenes de anatomía patológica. A) Grupo 30D. B) Grupo 60D (stent sin degradar). C) Grupo 60D (stent degradado). D) Grupo 90D. E) Grupo control.

y aquellos en los que ya se había degradado ($p=0,001$). El recuento de las puntuaciones en los parámetros espesor subepitelial, metaplasia escamosa, neovascularización e inflamación aguda fue de 0 en todos los animales en los que el *stent* se había degradado, mientras que en los animales en los que el *stent* todavía estaba presente el espesor subepitelial estaba aumentado en 6 de 9 animales (66,67%), existiendo diferencias significativas con el grupo degradado ($p=0,004$). Además, en los animales en los que el *stent* no se había degradado aparecían focos de metaplasia escamosa en el 100% de ellos ($p<0,001$), focos de neovascularización en 8 de 9 animales (88,89%; $p<0,001$) y focos de inflamación aguda en 7 de 9 individuos (77,78%; $p=0,002$).

Discusión

El tratamiento de las ETBB constituye un auténtico reto. En los casos donde la cirugía está contraindicada o no se puede realizar por otro motivo, los SMA no cubiertos consiguen una rápida y significativa mejoría clínica^{8,10–12}. Sin embargo, su uso está relacionado con importantes complicaciones a largo plazo, problema que se agrava por la dificultad en su retirada debido a que quedan integrados en el epitelio^{8,10,13,14}. Los SMAC permiten su retirada, pero tienen problemas relacionados con el transporte mucociliar^{16,17}. Serrano et al.²⁴ hipotetizaron si el uso de *stents* liberadores de paclitaxel reduciría la reacción del epitelio y mejoraría los resultados. Sin embargo, los *stents* liberadores de paclitaxel causaron lesiones importantes, probablemente debidas a que la dosis de paclitaxel debe ser ajustada, ya que el lavado del fármaco en el árbol traqueobronquial es mucho menos intenso que en el sistema vascular y se acumula en el epitelio. Por otro lado, los resultados de los *stents* de acero fueron también negativos, mientras que los de los *stents* de nitinol causaron la menor reacción, pero persiste el problema de su retirada²⁴. Recientemente, otros autores²⁵ han comunicado resultados aceptables con SMA en lesiones traqueobronquiales.

Los SMAC no ocasionan problemas de hiperplasia e hiperreactividad en la parte cubierta, pero estos efectos adversos son inevitables en los extremos del *stent*, sobre todo en aquellos con los extremos descubiertos^{25–27}. Por otra parte, los problemas con la alteración mucociliar, los problemas de migración y la necesidad de broncoscopios de gran calibre constituyen verdaderas limitaciones de este tipo de *stent*^{25,27}.

Los SBP son autoexpandibles y se adaptan a la pared traqueobronquial, no presentan alteraciones mucociliares importantes y no requieren ser retirados^{28–30}. En el árbol traqueobronquial se han probado SBP con resultados prometedores en el tratamiento de ETBB^{30,31}, trasplantes pulmonares^{29,32,33}, traqueobroncomalacia^{28,30–32,34} y compresiones externas^{28,35}. Los SBP podrían jugar un papel importante en los pacientes pediátricos debido al desarrollo y crecimiento de la tráquea²⁸. Aunque los SBP no necesiten de una segunda intervención para su retirada, puede ser necesario el uso de varios consecutivos si la degradación se produce antes que la remodelación de la estenosis^{28,31,32,35}.

En nuestro estudio la degradación se completó entre los 30 y 90 días, habiendo finalizado a los 60 días en el 50% de los animales, lo cual concuerda con el estudio de Novotny en el cual a las 10 semanas se había completado la degradación³⁶. Sin embargo, Stehlik et al.³⁰ observaron en pacientes humanos que el inicio de la degradación rápida se producía entre los 85 y los 94 días postimplantación. En nuestro estudio las TC mostraron la degradación completa o no del *stent* en función de la presencia o ausencia de MR. Se suscita el interrogante sobre qué ocurre con las MR: se expulsan con la tos o por el contrario se pierden en el parénquima pulmonar. En todas las TC en las que las MR no se encontraban en su posición inicial, habían desaparecido por completo, no observándose en los bronquios ni en el parénquima pulmonar. Tampoco se

encontraron evidencias de que fragmentos del *stent* migraran distalmente. Estos datos parecen indicar que tanto las MR como los fragmentos de *stent* pudieran ser expulsados con la tos; de hecho, en pacientes adultos se ha descrito la expulsión de fragmentos de *stent* al toser, sin complicaciones asociadas y siendo bien tolerado^{30,32}. Por otro lado, Sztanó et al.³⁷, en una serie de tres pacientes pediátricos, describen que los fragmentos producidos durante la degradación pueden comportarse como cuerpos extraños con consecuencias fatales. Estas complicaciones en pacientes pediátricos no han sido descritas por otros autores^{28,31,34,35}. Probablemente, los animales de nuestro estudio no presentaron este problema debido a que eran adultos, sanos y más eficientes expulsando los fragmentos.

Como los SBP son autoexpandibles, pueden ser implantados mediante las mismas técnicas que los metálicos. Sin embargo, el diámetro del sistema liberador, bastante rígido, tiene un diámetro de 11,8 Fr. (3,89 mm), por lo que se requiere de un canal de trabajo amplio. La estructura de la celda abierta del *stent* debería permitir el transporte mucociliar. En nuestro estudio el epitelio aparece bien conservado, no se observó destrucción de este, los cilios estaban conservados y había un aumento en la proporción de células caliciformes. Los focos de metaplasia escamosa aparecían como pequeñas áreas de metaplasia rodeadas por epitelio normal, lo cual podría coincidir con las zonas de contacto del *stent*. Es destacable la ausencia de granulomas en el estudio histológico, ya que los granulomas son una de las principales complicaciones de las *stents* tanto a nivel experimental como clínico^{7,24,25,38}. Las imágenes de TC compatibles con granulomas no fueron confirmadas por los resultados histológicos, pudiendo deberse a que acúmulos de moco pueden tener una imagen semejante a los granulomas en la TC. Se han observado fenómenos de granulación en estudios experimentales y clínicos con SBP, aunque podrían ser debidos a la existencia de una lesión previa del epitelio^{30,39}. Stehlik et al.³⁰ creen que la hiperplasia de la mucosa inducida por los SBP puede contribuir a estabilizar la estenosis.

Tanto los resultados del seguimiento clínico de los animales como de las TC mostraron que la permeabilidad traqueal se mantuvo. Tampoco se observó ningún caso de migración del *stent*, a pesar de que tampoco se observó la epitelización de este.

La principal limitación de este estudio es que, al haberse realizado en un animal de experimentación, los resultados no son completamente extrapolables a la especie humana, pese a las semejanzas existentes entre la tráquea del conejo y la humana. Por otro lado, se evalúa la reacción traqueal de una tráquea sana y no de una patológica, como sería el caso del uso de este *stent* en un paciente real. Al no conocer la fuerza radial del *stent*, tampoco conocemos si puede vencer una estenosis.

Como conclusión, este estudio muestra que los SBP generan una alteración sin importantes consecuencias del epitelio traqueal, que revierte a un epitelio sano conforme el *stent* se biodegrada. Estos resultados sugieren que el uso de estos *stents* podría ser seguro, si bien debería estudiarse su efectividad en un modelo estenótico.

Financiación

Financiado por el Gobierno de Aragón, España (Referencia Grupo B36.17R) y cofinanciado con Feder 2014–2020 “Construyendo Europa desde Aragón”.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A ELLA-CS sro por el suministro de prótesis adaptadas al modelo animal.

Al Dr. Fernando Lostalé por su asesoramiento científico.

Al Centro Clínico Veterinario de Zaragoza S.L. por la realización de las TC.

Bibliografía

1. Raman T, Chatterjee K, Alzghoul BN, Innabi AA, Tulunay O, Bartter T, et al. A bronchoscopic approach to benign subglottic stenosis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017;5:1–9, <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X17713151>.
2. Ulusar A, Sanli M, Isik AF, Celik IA, Tuncozgur B, Elbeyli L. Surgical treatment of postintubation tracheal stenosis: A retrospective 22-patient series from a single center. *Asian J Surg.* 2018;41:356–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.03.001>.
3. D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. Subglottic tracheal stenosis. *J Thorac Dis.* 2016;8 Suppl 2:S140–7, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.02.03>.
4. Nouraei SAR, Singh A, Patel A, Ferguson C, Howard DJ, Sandhu GS. Early endoscopic treatment of acute inflammatory airway lesions improves the outcome of postintubation airway stenosis. *Laryngoscope.* 2006;116:1417–21, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000225377.33945.14>.
5. Wong JL, Tie ST, Samril B, Lum CL, Abdul Rahman MR, Abdul Rahman JA. Successful treatment of tracheal stenosis by rigid bronchoscopy and topical mitomycin C: A case report. *Cases J.* 2010;3:2, <http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-3-2>.
6. Yu DH, Oh SS, Susanto I. Safety of airway Trufreeze® spray cryotherapy for benign proximal tracheal stenosis with flexible bronchoscopy and laryngeal mask airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A3374.
7. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: Long-term outcomes analysis. *Chest.* 2003;124:1993–9, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.5.1993>.
8. Fortin M, MacEachern P, Hergott CA, Chee A, Dumoulin E, Tremblay A. Self-expandable metallic stents in nonmalignant large airway disease. *Can Respir J.* 2015;22:235–6, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/246509>.
9. Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J.* 2002;19:356–73, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00204602>.
10. Madden BP, Lake TK, Sheth AC. Do expandable metallic airway stents have a role in the management of patients with benign tracheobronchial disease? *Ann Thorac Surg.* 2006;82:274–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.02.028>.
11. Maeda K, Ono S, Tazuke Y, Baba K. Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg.* 2013;48:293–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.11.002>.
12. Serrano C, Laborda A, Lozano JM, Caballero H, Sebastián A, Lopera J, et al. Metallic stents for tracheobronchial pathology treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:1614–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0602-6>.
13. Zakaluzny SA, Lane JD, Mair EA. Complications of tracheobronchial airway stents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;128:478–88, <http://dx.doi.org/10.1016/S0194-59980300002-0>.
14. Wang H, Zhou Y, Yamaguchi E, Zhou Y, Li D, Zou H, et al. Endoscopic removal of metallic airway stents. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2011;18:31–7, <http://dx.doi.org/10.1097/LBR.0b013e318206f0a4>.
15. Food and Drug Administration. FDA public health notification: Complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders. 2005, <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111190626/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062115.htm>.
16. Sabath BF, Ost DE. Update on airway stents. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:343–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000486>.
17. Fortin M, Lacasse Y, Elharrar X, Tazi-Mezalek R, Laroumagne S, Guinde J, et al. Safety and efficacy of a fully covered self-expandable metallic stent in benign airway stenosis. *Respiration.* 2017;93:430–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000472155>.
18. Zhu Y, Yang K, Cheng R, Xiang Y, Yuan T, Sarmento B, et al. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. *Mater Today.* 2017;20:516–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mattod.2017.05.002>.
19. Waksman R. Biodegradable stents: They do their job and disappear. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:70–4.
20. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkarinen J. A pilot study of endoscopically inserted biodegradable biliary stents in the treatment of benign biliary strictures and cystic duct leaks. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:1132–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.042>.
21. Sabino MA, González S, Márquez L, Feijoo JL. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDX. *Polym Degrad Stab.* 2000;69:209–16, [http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910\(00\)00062-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910(00)00062-8).
22. Martins JA, Lach AA, Morris HL, Carr AJ, Mouthuy PA. Polydioxanone implants: A systematic review on safety and performance in patients. *J Biomater Appl.* 2020;34:902–16, <http://dx.doi.org/10.1177/088532821988841>.
23. Serrano Casorrán C. Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal en modelo animal [tesis doctoral]. Zaragoza: Prensas de la Universidad de Zaragoza; 2012.
24. Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-Panadero F, de Blas I, Laborda A, de Gregorio MA. Tracheal self-expandable metallic stents: A comparative study of three different stents in a rabbit model. *Arch Bronconeumol (English Ed).* 2016;52:123–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2015.06.012>.
25. Xiong X-F, Xu L, Fan L-L, Cheng D-Y, Zheng B-X. Long-term follow-up of self-expandable metallic stents in benign tracheobronchial stenosis: A retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2019;19:33, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0793-y>.
26. Folch E, Keyes C. Airway stents. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7:273–83, <http://dx.doi.org/10.21037/acs.2018.03.08>.
27. Dahlqvist C, Ocal S, Gourdin M, Dincq AS, Putz L, d'Odémont JP. Fully covered metallic stents for the treatment of benign airway stenosis. *Can Respir J.* 2016;2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8085216>.
28. Zajac A, Krysta M, Kiszk A, Gorecki W. Biodegradable airway stents: Novel treatment of airway obstruction in children. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:961–28965, <http://dx.doi.org/10.17219/acem/94391>.
29. Fernandez-Bussy S, Laborda G, Majid A. Biodegradable stent for vanishing bronchus syndrome after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2016;35:1378–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.003>.
30. Stehlík L, Hytých V, Letackova J, Kubena P, Vasakova M. Biodegradable polydioxanone stents in the treatment of adult patients with tracheal narrowing. *BMC Pulm Med.* 2015;15:164, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0160-6>.
31. Antón-Pacheco JL, Luna C, García E, López M, Morante R, Tordable C, et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:607–12, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23340>.
32. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2011;40:619–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.047>.
33. Fuehner T, Suhling H, Greer M, Wiesner O, Dierich M, Warnecke G, et al. Biodegradable stents after lung transplantation. *Transpl Int.* 2013;26:e58–60, <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12095>.
34. Di Dedda G, Mirabile C. Use of a biodegradable, oversized stent in a child with tracheomalacia secondary to vascular external compression. *Cardiol Young.* 2017;27:196–8, <http://dx.doi.org/10.1017/S10479511600113X>.
35. Vondrys D, Elliott MJ, McLaren CA, Noctor C, Roebuck DJ. First experience with biodegradable airway stents in children. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1870–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.042>.
36. Novotny L, Crha M, Rauser P, Hep A, Misik J, Necas A, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:437–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.002>.
37. Sztanó B, Kiss G, Márai K, Rácz G, Szegesdi I, Rácz K, et al. Biodegradable airway stents in infants – Potential life-threatening pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;91:86–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.10.013>.
38. Bourinet V, Raguin T, Fortin M, Chetrit E, Guinde J, Laroumagne S, et al. Experience with transcordal silicone stents in adult laryngotracheal stenosis: A bicentric retrospective study. *Respiration.* 2018;95:441–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000487242>.
39. Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1967–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.020>.