

Carolina Serrano Casorrán

Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal en modelo animal

Departamento
Patología Animal

Director/es

Gregorio Ariza, Miguel Angel
Rodríguez Gómez, José Benito
Blas Giral, Ignacio de

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

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES ENTRE VARIOS TIPOS
DE STENT Y TEJIDO TRAQUEAL EN MODELO ANIMAL

Autor

Carolina Serrano Casorrán

Director/es

Gregorio Ariza, Miguel Angel
Rodríguez Gómez, José Benito
Blas Giral, Ignacio de

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Patología Animal

2012

TESIS DOCTORAL

**Estudio de las interacciones
entre varios tipos de stent
y tejido traqueal en modelo animal**

Carolina Serrano Casorrán

Zaragoza, 2012





1542

**Universidad
Zaragoza**

Facultad de Veterinaria, Departamento de Patología Animal,
Departamento de Pedriatría, Radiología y Medicina Física,
Grupo Investigación en Técnicas Minimamente Invasivas GITMI

Tesis Doctoral

**Estudio de las interacciones
entre varios tipos de stent
y tejido traqueal en modelo animal**

**Memoria presentada por
Carolina Serrano Casorrán
para optar al Grado de Doctor**

Zaragoza, 2012

FACULTAD DE VETERINARIA

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN
EN TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS
GUIADAS POR IMAGEN**

Grupo Consolidado de Investigación Aplicada
reconocido y subvencionado por la DGA (B 21)



Grupo Investigación en Técnicas
Mínimamente Invasivas

GITMI

Universidad Zaragoza

DIRECTORES DE TESIS:

Prof. Miguel Ángel de Gregorio Ariza

Prof. José Benito Rodríguez Gómez

Prof. Ignacio de Blas Giral



Este proyecto se ha realizado gracias a la ayuda del Fondo de
Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
(Nº de expediente PI081424)



**Universidad
Zaragoza**

Dr. MIGUEL ÁNGEL DE GREGORIO ARIZA, Catedrático del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Dr. JOSÉ BENITO RODRÍGUEZ GÓMEZ, Profesor Titular del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza y Dr. IGNACIO DE BLAS GIRAL, Profesor Titular del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, como Directores,

INFORMAN:

Que D^a. CAROLINA SERRANO CASORRÁN ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal en modelo animal” que se ajusta al Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor en la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizan su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste firmamos el presente certificado.

Zaragoza, 19 de diciembre de 2011.

Dr, M.A. de Gregorio Ariza

Dr. J.B. Rodríguez Gómez

Dr. I. de Blas Giral

A Alberto

A mi abuela

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han confiado y me han acompañado desde el momento en el que decidí embarcarme en esta aventura. A todas ellas debo agradecer su apoyo y su consejo. Sin ellas este proyecto no hubiera sido posible.

A Carlos Sañudo, porque fue el primero que me introdujo en el mundo de la investigación y me animó a realizar una tesis doctoral.

A Nacho Cruz, por confiar en mí e indicarme los primeros pasos del camino.

A todo el personal del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, por construir la base clínica de mi formación y porque con ellos viví unos momentos inolvidables.

Al Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, por acogerme en la primera etapa de este recorrido, así como al Departamento de Patología Animal, en especial a los profesores de la Unidad de Patología Quirúrgica, por ser esenciales en mi desarrollo profesional y porque con vosotros estoy en “mi hogar”.

A Francisco Rodríguez Panadero, Elena Arellano y todo el equipo del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su saber y hospitalidad.

Por supuesto, a todos los miembros de UTMI-GITMI, los que están y los que estuvieron, porque sois mi día a día y los responsables de hacerme sentir parte de un equipo. A Américo Viloria, Teresa Higuera, José Aramayona, Jokin, Miriam, Jordi, Elena, Patricia y Cristina, gracias por caminar a mi lado. A María, Javi, Alicia, Juanra, Paula y Rocío, gracias por vuestro esfuerzo, ayuda y ánimo constante, por ser mis amigos y mis compañeros de viaje.

A María José Pueyo por todos esos pequeños detalles, y a Antonio y Aurelio por su amabilidad y disposición.

A Fernando Lostalé y Menchu por su cercanía, su dedicación y su cariño sincero.

A José Rodríguez, por su atención y disponibilidad. Por haberme dado a conocer el mundo de la Cirugía y alimentar mis ansias de saber.

A Nacho de Blas, por su tiempo, su paciencia, su perfeccionismo y la pasión por el trabajo bien hecho.

A Miguel Ángel de Gregorio por apostar por mí desde el primer día, su interminable capacidad de trabajo y su estímulo investigador.

A mis amigos y mi familia, porque vosotros sois mis cimientos.

A mis abuelos por su legado de sabiduría y experiencia.

A mis padres por regalarme su amor y su espíritu de superación. Por su energía, sus palabras y su ánimo en los momentos difíciles.

A Alberto por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Justificación	5
3. Revisión bibliográfica	7
3.1. Anatomía	7
3.1.1. Anatomía de la especie humana	7
3.1.2. Anatomía comparada de la tráquea de la especie cunícola	10
3.2. Histología de la tráquea	10
3.2.1. Reacción de la tráquea a nivel histológico frente a un cuerpo extraño	11
3.3. Estenosis traqueal	12
3.3.1. Etiología de la estenosis traqueal	12
3.3.2. Diagnóstico de la estenosis traqueal	15
3.3.3. Tratamiento de la estenosis traqueal	18
3.3.3.1. Cirugía	20
3.3.3.2. Dilatación de la vía aérea	21
3.3.3.3. Electrocuterio	22
3.3.3.4. Coagulación con plasma argón	23
3.3.3.5. Láser	23
3.3.3.6. Terapia fotodinámica	25
3.3.3.7. Crioterapia	25
3.3.3.8. Braquiterapia	26
3.3.3.9. Radioterapia	27
3.4. Stents traqueales	27
3.4.1. Historia	27
3.4.2. Tipos de stent traqueal	28
3.4.3. Qué tipo de stent utilizar: ¿plástico o metálico?	38
3.4.4. Indicaciones para el uso de stents	40
3.4.5. Stents en investigación	43
3.5. Stents liberadores de droga (DES)	43
4. Hipótesis de trabajo	53
5. Objetivos	55
6. Material y métodos	57
6.1. Fase I: Elección del animal de experimentación adecuado para el estudio	57

6.2. Fase II: Elección de los tipos de stent a comparar.....	59
6.3. Fase III: Diseño del modelo de implantación del stent en modelo animal.....	60
6.3.1. Protocolo anestésico.....	61
6.3.1.1. Evaluación preanestésica.....	61
6.3.1.2. Ayuno.....	61
6.3.1.3. Preanestesia.....	62
6.3.1.3. Mantenimiento.....	62
6.3.1.4. Monitorización durante la anestesia.....	63
6.3.1.5. Recuperación.....	64
6.3.2. Alternativas para la implantación del stent.....	64
6.3.2.1. Implantación del stent a través de la glotis.....	64
6.3.2.3. Implantación del stent mediante traqueostomía.....	65
6.3.2.3. Implantación del stent mediante punción percutánea.....	66
6.3.2.4. Valoración de las técnicas empleadas.....	68
6.4. Fase IV: Estudio in vivo.....	69
6.4.1. Grupos de estudio.....	69
6.4.2. Cronograma.....	69
6.4.3. Implantación y seguimiento postoperatorio de los animales.....	70
6.4.4. Mortalidad de la serie.....	71
6.4.5. Estudio TC.....	72
6.4.5.1. Adquisición de las imágenes.....	72
6.4.5.2. Interpretación radiológica y estratificación de los hallazgos.....	74
6.4.6. Eutanasia.....	80
6.4.7. Endoscopia traqueal.....	80
6.4.8. Estudio morfológico macroscópico.....	84
6.4.9. Estudio histológico microscópico.....	87
6.4.9.1. Procesado de la muestra.....	87
6.4.9.2. Interpretación y estratificación de los hallazgos.....	89
6.4.10. Análisis estadístico.....	95
7. Resultados.....	97
7.1. Elección del modelo de implantación del stent en el modelo animal.....	97
7.2. Descripción de los grupos experimentales.....	99

7.3. Resultados globales.....	99
7.3.1. Éxito técnico.....	99
7.3.2. Mortalidad de la serie.....	99
7.4. Resultados del estudio TC.....	101
7.4.1. Longitud de la estenosis.....	101
7.4.2. Espacio retrotraqueal.....	102
7.4.3. Imagen compatible con la retención de secreciones.....	102
7.4.4. Localización del engrosamiento.....	103
7.4.4.1. Índice para valorar la extensión del engrosamiento.....	104
7.4.5. Espesor del engrosamiento.....	106
7.4.6. Presencia de granuloma.....	108
7.4.6.1. Índice para valorar la extensión de los granulomas.....	111
7.4.7. Porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal.....	112
7.4.7. 1. Índice para valorar el grado de estenosis respecto a la luz del stent.....	115
7.5. Resultados del estudio endoscópico.....	116
7.5.1. Reepitelización del stent.....	117
7.5.2. Congestión de la mucosa traqueal.....	117
7.5.3. Inflamación de la mucosa traqueal.....	117
7.5.4. Retención de secreciones.....	118
7.5.5. Reacción fibrosa laminar.....	118
7.5.6. Presencia y localización de imagen compatible con granuloma.....	119
7.5.7. Grado de estenosis traqueal.....	120
7.6. Resultados del estudio morfológico macroscópico.....	121
7.6.1. Relación del stent respecto a la pared traqueal.....	121
7.6.2. Neovascularización.....	122
7.6.3. Afectación del tejido circundante.....	122
7.7. Resultados del estudio histológico microscópico.....	123
7.7.1. Engrosamiento epitelial.....	124
7.7.1.1. Engrosamiento epitelial en función del segmento traqueal.....	124
7.7.1.2. Índice de engrosamiento epitelial.....	125

7.7.2. Engrosamiento subepitelial.....	126
7.7.2.1. Engrosamiento subepitelial en función del segmento traqueal.....	126
7.7.2.2. Índice de engrosamiento subepitelial.....	127
7.7.3. Alteración epitelial.....	127
7.7.3.1. Alteración epitelial en función del segmento traqueal.....	127
7.7.3.2. Índice de alteración epitelial.....	129
7.7.4. Metaplasia escamosa.....	129
7.7.4.1. Metaplasia escamosa en función del segmento traqueal.....	129
7.7.4.2. Índice de metaplasia escamosa.....	130
7.7.5. Neovascularización.....	130
7.7.5.1. Neovascularización en función del segmento traqueal.....	130
7.7.5.2. Índice de neovascularización.....	131
7.7.6. Inflamación aguda.....	132
7.7.6.1. Inflamación aguda en función del segmento traqueal.....	132
7.7.6.2. Índice de inflamación aguda.....	133
7.7.7. Inflamación crónica.....	134
7.7.7.1. Inflamación crónica en función del segmento traqueal.....	134
7.7.7.2. Índice de inflamación crónica.....	135
7.7.8. Presencia de granulomas.....	135
7.7.8.1. Presencia de granulomas en función del segmento traqueal.....	135
7.7.8.2. Índice de presencia de granulomas.....	137
7.7.9. Otros hallazgos.....	137
7.8. Correlación de los resultados y concordancia de las pruebas diagnósticas.....	138
7.8.1. Correlación entre el mismo parámetro valorado en diferentes pruebas diagnósticas.....	138
7.8.2. Correlación entre diferentes parámetros.....	139
7.8.3. Concordancia entre pruebas diagnósticas.....	139
8. Discusión.....	141
9. Conclusiones.....	149
10. Referencias bibliográficas.....	151
11. Anexos.....	169
11.1. Aprobación de la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza.....	169

11.2. Comunicaciones a congresos	170
11.3. Artículos en revistas	173
11.4. Ayuda a la investigación SEPAR 2010	174
11.5. Códigos QR	175

RESUMEN

El tratamiento de la estenosis traqueal mediante la implantación de un stent metálico es un asunto controvertido. Las ventajas que presentan frente a los stents de silicona se ven ensombrecidas por el elevado riesgo de reestenosis, producido por la fuerte reacción de la pared traqueal, y que se traduce en hiperplasia epitelial y formación de granulomas.

Ante el gran éxito de los stents liberadores de droga en otras áreas del organismo, se hipotetizó sobre la posible aplicación de un stent metálico liberador de una droga antiproliferativa como método para evitar el sobrecrecimiento endoluminal tras la implantación de la prótesis.

Con este objetivo se desarrolló un estudio comparativo en animal de experimentación entre tres diferentes tipos de stent de dimensiones idénticas: Wallstent™ (aleación de acero Elgiloy® desnudo) como control positivo, Zilver® Flex™ (nitinol desnudo), Zilver® PTX® (nitinol liberador de paclitaxel). Se utilizaron 40 conejos (*Oryctolagus cuniculus*) de raza neozelandesa divididos en cuatro grupos de 10 animales correspondientes a cada tipo de stent y un cuarto grupo control sin stent. Se implantó un stent a cada animal mediante punción percutánea bajo control fluoroscópico, con un tiempo de supervivencia de 90 días. Se llevó a cabo la evaluación de la respuesta traqueal mediante la valoración de las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada (a días 30 y 90) y endoscopia, el estado macroscópico de la pieza y el estudio histopatológico.

Tras el análisis de los datos no se obtuvieron los resultados esperados, ya que la respuesta de la pared traqueal fue más intensa con un stent liberador de paclitaxel que con el stent desnudo. Estas diferencias fueron más manifiestas en cuanto a los aspectos relativos al engrosamiento de la pared, la estenosis traqueal y la formación de granulomas. Todo ello es atribuible al efecto del paclitaxel, ya que esta circunstancia constituye el único hecho diferencial entre ellos. Además se observó diferente localización de las lesiones en el grupo Wallstent™ comparado con los otros dos, imputable a las características estructurales de los stents. Mientras que el primero presentó alteraciones principalmente en los extremos, en los otros dos grupos predominaron en la región central del stent, de forma más intensa en el Zilver® PTX®.

Trabajando sobre la hipótesis inicial, dados los resultados obtenidos, se podría plantear el estudio del efecto de diferentes dosis y mecanismos de liberación del paclitaxel en la vía aérea.

SUMMARY

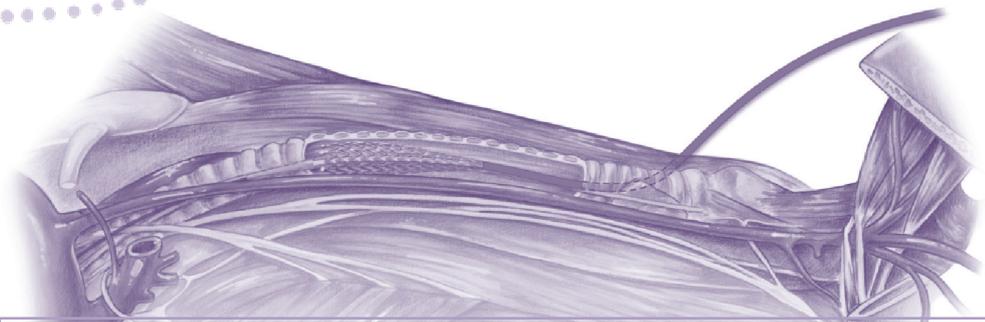
Tracheal stenting with metallic stents is a controversial treatment for tracheal stenosis. This type of stent has advantages but it also shows disadvantages such as restenosis due to epithelial hyperplasia and granuloma formation.

Due to the important success of drug eluting stents in other parts of the body, we thought about the application of an antiproliferative drug eluting stent to avoid endoluminal overgrowth after stenting.

Therefore, we developed a comparative study between three different stents (with same size) in a laboratory animal: Wallstent™ (steel alloy Elgiloy®) was the positive control, Zilver® Flex™ (nitinol) and Zilver® PTX® (paclitaxel eluting nitinol stent). Forty New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) divided into four groups of ten animals were used. We implanted a different stent in each three experimental groups plus an additional negative control group. The prosthesis were implanted through a percutaneous puncture and fluoroscopically deployed. Period of the study was 90 days. The tracheal wall response was assessed by means of computerized tomography (day 30 and 90), endoscopy, macroscopical findings and histopathological study.

The results were not the expected ones, because the tracheal response to paclitaxel eluting stent was more intense than the reaction to the nitinol stent. Above all, the differences in relation to thickening of the wall, stenosis and granuloma formation were higher. The different response is attributed to paclitaxel because is the only distinction between these two types of stent. Besides, the lesions location in Wallstent™ group was not the same as the other two groups, this effect could be caused by the structural characteristics of the stents. Whereas the first one showed alterations in the endings, in the others groups the alterations were observed in the central area of the stent, but in a more important way in the Zilver® PTX® group.

If the original hypothesis would be developed, due to the obtained results, the study could be extended to assess the airway response to different drug doses and release mechanisms.



1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La estenosis traqueal es una patología relativamente frecuente observada por los neumólogos, y en ocasiones puede llegar a comprometer la vida del paciente, requiriendo de una actuación inmediata.

El origen de esta patología es diverso, pudiendo ser congénito o adquirido, tanto de naturaleza maligna como benigna. Generalmente, la causa de las estenosis congénitas es la agenesia de la pars membranosa con anillos traqueales circulares. Las estenosis adquiridas suelen estar relacionadas con procesos inflamatorios, lesiones traumáticas, traqueomalacia, tuberculosis o estenosis fibrosa secundaria a diversos agentes químicos o físicos (intubación), o tras cirugía traqueal (donde su incidencia tras un trasplante pulmonar varía del 1,6 al 33%) (Delgado y cols, 2009; Fruchter y cols, 2010).

La clínica es variable en función del grado de estenosis de la luz traqueal. Los pacientes presentan síntomas respiratorios que varían desde la disnea de esfuerzo hasta la asfixia (Rafanan y cols, 2000; Thornton y cols, 2006; Shin, 2010).

El tratamiento de elección ha sido tradicionalmente la cirugía reparadora con escisión de la causa que produce la estenosis o la resección de los anillos traqueales estenosados, restaurando la luz traqueal mediante parches biológicos o acrílicos (Minnich y cols, 2007; Soon y cols, 2008; Delgado y cols, 2009; Marques y cols, 2009).

La reparación endoscópica ayudada por diversos medios físicos (láser, microondas, radiofrecuencia, etc.) se ha incorporado en los últimos tiempos como herramienta de gran eficacia y excelentes resultados tanto en procesos benignos como malignos (Noppen y cols, 2004). Generalmente tras los procedimientos broncoscópicos intervencionistas es necesario implantar prótesis plásticas con resultados desiguales. La gran mayoría de prótesis plásticas requieren ser movilizadas cada poco tiempo, retienen secreciones y, por consiguiente, provocan infecciones de repetición, presentando también un alto porcentaje de migraciones (Dumon y cols, 1999; Zakaluzny, 2003; Ryu y cols, 2006; Bolliger y cols, 2006; Galluccio, 2009; Dutau, 2011). La experiencia positiva con stents metálicos en otras localizaciones, sobre todo en el territorio vascular, llevó a utilizar estos dispositivos en el árbol traqueobronquial. La implantación de stents metálicos autoexpandibles ha demostrado ser un método excelente para restaurar la luz estenosada del tracto traqueobronquial inmediatamente, mejorando los síntomas respiratorios (Hautmann y cols, 2000; Mroz y cols, 2008). Se han utilizado diversos tipos de stents metálicos, fundamentalmente autoexpandibles, construidos en aleaciones de acero o nitinol (de Gregorio y cols, 1997; Rafanan y Mehta, 2000; Burningham y cols, 2002; Madden y cols, 2006; Makris y cols, 2007; Zhang y cols, 2010).

La aplicación de stents metálicos autoexpandibles está indicada en patologías de origen maligno como tratamiento paliativo. En estos casos, los pacientes suelen fallecer antes de que se presenten complicaciones relacionadas con el stent (Kim y cols, 2009). Sin embargo existe controversia al utilizar stents metálicos autoexpandibles en el tratamiento de patologías de origen benigno. Según una recomendación de la FDA (*Food and Drug Administration*), en julio de 2005, sólo deberían usarse stents metálicos autoexpandibles en

estenosis benignas cuando no es viable ningún otro tratamiento (cirugía o aplicación de stent de silicona) (Seijo y Ancochea, 2004; FDA, 2005; Saito e lamura, 2008; Dutau, 2011).

Sin embargo, diversos estudios posteriores han demostrado que los stents metálicos constituyen una opción segura para las lesiones centrales de la vía aérea tanto malignas como benignas (Husain y cols, 2007; Chung, 2011).

La implantación de este tipo de stents presenta importantes ventajas ya que se puede llevar a cabo con un broncoscopio flexible, tienen una buena fuerza radial, el riesgo de migración es menor que en las prótesis de silicona, y la reepitelización reduce el riesgo de acumulación de moco. De manera que algunos autores indican su uso en determinadas patologías benignas cuando los pacientes no son candidatos para la cirugía como en estenosis postquirúrgicas, post-infección, post-inflamación, post-intubación o traqueostomía, post-resección con láser, traqueobroncomalacia, tumores benignos o estenosis post-trasplante (Rafanan y Mehta, 2000; Saad y cols, 2003; Fernández-Bussy y cols, 2009).

No obstante, la gran mayoría de los autores desaconsejan el uso de stents metálicos para tratar estenosis benignas debido a la frecuencia con la que aparecen granulomas inflamatorios a corto plazo, sobre todo en sus extremos, que condicionan una nueva estenosis reproduciendo o agravando los síntomas iniciales. Además, existe riesgo de fractura del stent y la gran mayoría son difíciles o imposibles de retirar (Zakaluzny y cols, 2003; Madden y cols, 2006).

El principal inconveniente de la implantación de un stent metálico autoexpandible es el elevado riesgo de reestenosis por formación de granulomas o crecimiento tumoral, sin embargo, debemos tener en cuenta que en los últimos años se han desarrollado notablemente los stents liberadores de droga (Qian y cols, 2008; Gurm y cols, 2008) sobre todo en patología coronaria, por lo que sugerimos de una forma original, que la liberación controlada de drogas que inhibiesen la proliferación celular en las zonas vecinas al stent podría ser de gran utilidad para prevenir la obstrucción de la vía aérea, ya que el fármaco es liberado directamente sobre el lugar de acción.

Entre las sustancias utilizadas, de las que más experiencia se dispone en la actualidad son drogas antitrombóticas, sustancias antiinflamatorias y drogas antiproliferativas como las estatinas y los antagonistas de la angiotensina II y el metrotexato, siendo en la actualidad la rapamicina y el paclitaxel las drogas más comúnmente utilizadas con este fin (Hara y cols, 2006; Hunter, 2006; Wiviott y cols, 2008; Kim y cols, 2010; Llau y cols, 2010; Brilakis y cols, 2011; Cannon y cols, 2011; Hibbert y cols, 2011; Otake y cols, 2011; Schiele y cols, 2011).

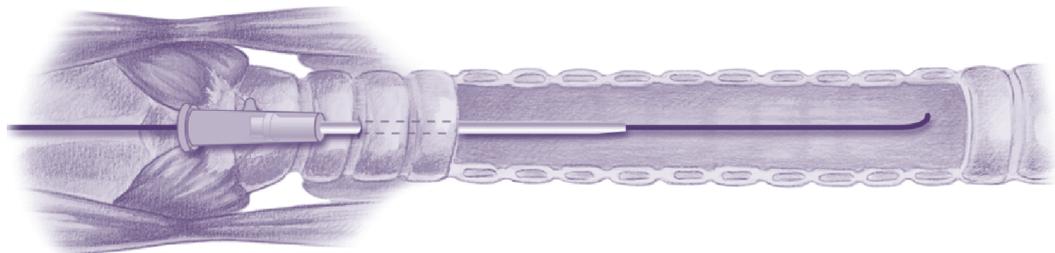
Entre ellas tiene especial interés el paclitaxel (Taxol®), un agente antiproliferativo e inmunosupresor con estructura molecular en anillos unidos por cadenas de ésteres que son esenciales para su bioactividad. Su composición le confiere una gran liposolubilidad y baja solubilidad en agua. El paclitaxel es un compuesto estabilizador del microtúbulo que impide la replicación celular predominantemente en la fase G₂/M del ciclo celular. Inhibe la proliferación y migración de las células de músculo liso tanto *in vivo* como *in vitro*, la activación de citoquinas inflamatorias, la angiogénesis, promueve la apoptosis y reduce la agregación plaquetaria (Burt y Hunter, 2006; Hara y cols, 2006; Deconinck y cols, 2008; Balcells y cols, 2010; Tzafirri y cols, 2010).

Estas drogas se vienen utilizando recubriendo diversos dispositivos intravasculares disueltas en sustancias vehiculadoras y reguladoras de su liberación (polímeros), siendo esencial conocer el mecanismo de liberación de la droga (Hwang y cols, 2001; Acharya y Park, 2006).

En general se requiere que estos polímeros sean biocompatibles y tengan la capacidad de liberar fácilmente la droga activa en el tiempo, de forma continua y sin producir efectos nocivos tales como inducción de fibrosis. En este sentido Virmani y cols. han descrito reestenosis en arterias coronarias a los 3 meses en pacientes tratados con paclitaxel liberado a través de polímero (Virmani y cols, 2004).

Existe la posibilidad de utilizar stents recubiertos con paclitaxel sin polímetro mediador, pero la experiencia con estos dispositivos es reducida y la información disponible es escasa. Nuestro grupo investigador empleó esta droga sin polímero en el sistema venoso y se observó un retraso de la proliferación intimal en animal de experimentación (de Gregorio y cols, 2004). No obstante, incluso en el sistema vascular, localización de máxima experiencia con estos productos, existen una serie de interrogantes de difícil respuesta a la luz del conocimiento actual, tales como: dosis necesaria, tiempo de liberación total de la droga inhibidora, interacción con el tejido adyacente, posibles efectos nocivos a nivel celular, etc. (Hwang y cols, 2001; Acharya y Park, 2006; Machan, 2006; Radeleff y cols, 2010; van den Heuvel y cols, 2010)

En nuestro conocimiento, no existe experiencia publicada en el uso de stents metálicos recubiertos con drogas antiproliferativas para prevenir la reestenosis a nivel del árbol traqueobronquial.



2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Los stents metálicos se han utilizado en el árbol traqueobronquial debido al gran desarrollo y los buenos resultados de éstos en otras zonas anatómicas. Los radiólogos intervencionistas llevados por el entusiasmo de las soluciones rápidas y sencillas que ofrecían los stents metálicos decidieron aplicar esta tecnología a un problema en aquel momento con pocas soluciones. Fue el grupo de Cesare Gianturco en Houston (Texas, EE.UU.) quienes en los años 80 del siglo pasado utilizaron por vez primera estos dispositivos en el árbol traqueobronquial en modelos animales (Wallace y cols, 1986). Desde entonces se han publicados múltiples experiencias clínicas con el uso de stents metálicos para tratar tanto lesiones estenóticas benignas como malignas del árbol traqueobronquial. A pesar de ello los resultados a largo plazo no están bien establecidos, ya que no existen estudios comparativos aleatorizados con otros tipos de stents, fundamentalmente plásticos. Las ventajas de los stents metálicos sobre otros tipos se concretan en la sencillez de manejo, la eficacia a corto tiempo y la reepitelización en pocas semanas. Los claros beneficios que reportan estos dispositivos quedan contrarrestados por sus potenciales limitaciones a largo plazo. La reobstrucción por fibrosis reactiva y la formación de granulomas inflamatorios junto con la imposibilidad de recuperación han supuesto el principal inconveniente para la difusión y universalización de uso (Rafanan y Mehta, 2000).

Estas posibles complicaciones han justificado que, en su momento la FDA, haya contraindicado el uso de stents metálicos para lesiones estenóticas traqueobronquiales. (FDA, 2005). No obstante, a pesar de esta recomendación, muchos autores han hecho caso omiso y han publicado series de pacientes con lesiones benignas tratados con stents metálicos de diverso tipo (Lehman y cols, 1998; Tanigawa y cols, 2000; Thornton y cols, 2006; Chin y cols, 2008; Doms y cols, 2009; Chung y cols, 2011).

Contrasta que en algunos de ellos los resultados a largo plazo son excepcionales, mientras que en otros son decepcionantes. En todos ellos, sin embargo, la principal complicación observada fue la fibrosis y la aparición de granulomas inflamatorios.

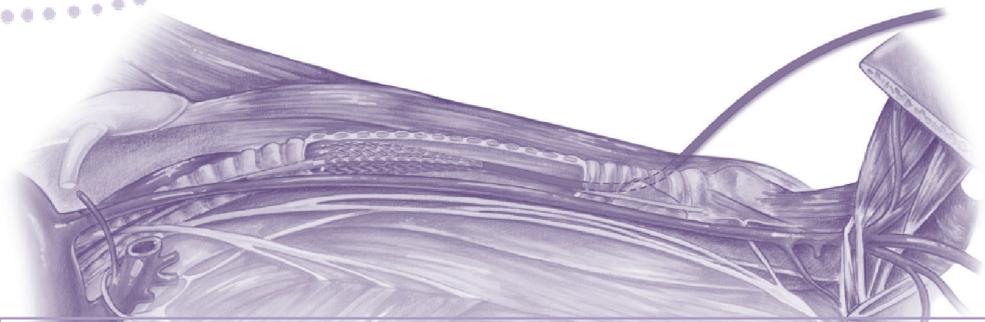
Inicialmente se emplearon stents de acero u otros metales, para más adelante sustituirlos por aleaciones de níquel y titanio o de cromo y cobalto. Existen contados estudios tanto *in vivo* como *in vitro* que comparen el comportamiento y biocompatibilidad de estos stents fabricados con diferentes materiales (Yeh y cols, 2006; Hansi y cols, 2009). En definitiva, no se conoce si todos los tipos de stent fabricados con distinto material tienen el mismo comportamiento en el árbol traqueobronquial, y de existir uno mejor que otro, cual sería.

Por otra parte, con el objeto de inhibir o modificar la proliferación endotelial en el territorio vascular se han empleado stents recubiertos de diversos fármacos (corticoides, heparina, rapamicina, paclitaxel...). Los resultados son prometedores en relación con los stents metálicos no recubiertos de fármaco (Green y cols, 2011; Song y cols, 2011).

La experiencia de stents recubiertos con fármaco en epitelios es más reducida, y más en el árbol traqueobronquial (Shin y cols, 2005 a). Lee y cols. (2009 a) en un estudio experimental de la vía biliar en modelo canino con stents metálicos recubiertos de fármaco, encontraron

cambios sustanciales en la mucosa. Estos autores llaman la atención sobre la necesidad de seleccionar bien la cantidad y tipo de fármaco para no dañar la mucosa de la vía biliar expuesta directamente a dicha sustancia.

En conclusión, la literatura médica muestra resultados controvertidos en relación a las indicaciones del stent metálico para lesiones benignas del árbol traqueobronquial. No hay conocimiento si un metal es mejor o más adecuado que otro para la mucosa respiratoria. Por lo que está plenamente justificado intentar realizar un estudio comparativo de diversos tipos de stents. Finalmente parece razonable investigar si el uso de stents recubiertos de fármaco puede obviar o mejorar las principales complicaciones (reacción fibrosa y granulomas) de los stents metálicos actualmente utilizados para tratar las estenosis del tracto respiratorio.



3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Anatomía

3.1.1. Anatomía de la especie humana

El aparato respiratorio tiene dos estructuras anatomo-funcionales principales. Un sistema de conducción (cavidad nasal, nasofaringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos) para el transporte de los gases inspirados hacia el interior de los pulmones y espirados desde éstos. Por otra parte dispone de una interfaz para el intercambio pasivo de gases entre la atmósfera y la sangre (bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alveolos respiratorios). Las ramas terminales del sistema de conducción se abren en sacos ciegos denominados alveolos. El intercambio gaseoso se produce a través de su fina pared mediante una rica red de capilares pulmonares.

El sistema de conducción del aire se divide en dos zonas anatómicas bien diferenciadas separadas por la laringe: vía respiratorias inferior y superior (Young y Heath, 2002; Flavell y cols, 2009).

La tráquea constituye el segmento de la vía respiratoria inferior que surge de la laringe y termina en la carina al bifurcarse en los bronquios. Se extiende desde el borde inferior de la 6ª vértebra cervical, 5 cm por debajo de la escotadura yugular, hasta la 5ª vértebra torácica, donde se bifurca en los dos bronquios principales ligeramente a la derecha de la línea media. La tráquea, desde su origen hacia su bifurcación, sigue un trayecto bastante rectilíneo y vertical, aunque con la edad tiende a colocarse en posición más horizontal. Desciende oblicuamente hacia abajo y hacia detrás, siguiendo la línea media. La tráquea abarca la región cervical y torácica.

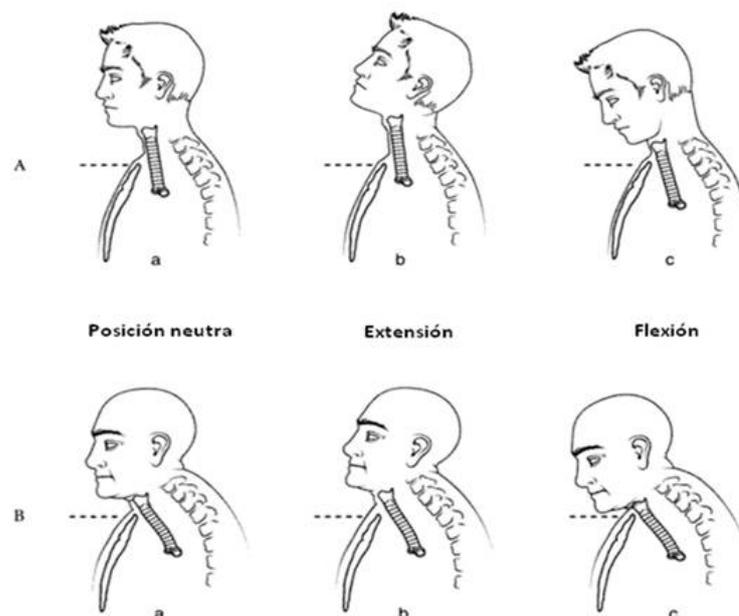


Figura 1. Posición traqueal en humano joven (A) y de avanzada edad (B) en posición neutra, flexión y extensión (Grillo, 2004)

En posición neutra, los dos tercios distales de toda la longitud traqueal se sitúan en la región torácica; sin embargo, en la extensión del cuello casi la mitad de la tráquea se coloca en posición cervical. En flexión, la mayor parte de la tráquea queda colocada dentro del tórax, siendo estas modificaciones más evidentes en los jóvenes (Figura 1).

La tráquea es un tubo cilíndrico, aplanado posteriormente. Está compuesta por 18 a 20 anillos cartilagosos en forma de herradura que ocupan del 70 al 80% de su circunferencia (Figuras 2 y 3). Estos anillos abiertos posteriormente, están unidos por una membrana fibroelástica y haces de músculo liso constituyendo los ligamentos interanulares entre los anillos y la membrana traqueal posterior.

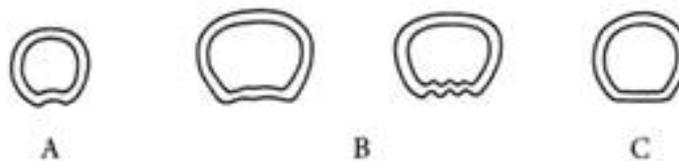


Figura 2. Morfología de los anillos traqueales. A) niño, B) hombre adulto y hombre adulto con tos (membrana posterior en acordeón), C) mujer adulta (Grillo, 2004)

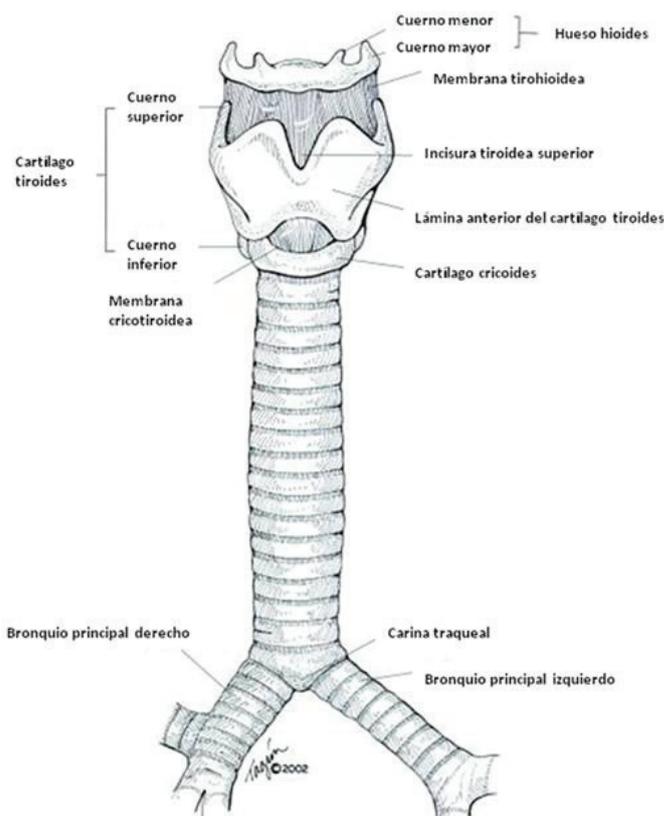


Figura 3. Laringe y tráquea humana (Grillo, 2004)

La arteria tiroidea inferior (rama de la arteria subclavia) irriga la mitad superior de la tráquea mediante tres ramas a cada lado. Posteriormente se une a la arteria tiroidea superior, que contribuye mediante finas ramas desde el istmo de la glándula tiroides hacia la pared traqueal. Las arterias bronquiales proveen de sangre a la parte inferior y carina traqueal. La membrana posterior está además irrigada por pequeñas ramas de los principales vasos esofágicos.

La tráquea es un órgano extensible y elástico, que experimenta una expansión transversal y extensión longitudinal durante la inspiración. Durante la espiración se observa una relajación pasiva. Por lo tanto, se trata de una estructura móvil que puede desplazarse lateralmente y longitudinalmente siguiendo a la laringe en sus movimientos.

Las dimensiones de la tráquea varían de unos individuos a otros. Hay un marcado dimorfismo sexual (Tabla 1), sin embargo se pueden encontrar diferencias incluso entre individuos del mismo sexo y edad (Jiménez-Castellanos, 2002; Grillo, 2004; Drake y cols, 2007; Rouvière y Delmas, 2005; Macchiarini, 2006; Stevens y Lowe, 2006; Flavell y cols, 2009; Kamel y cols, 2009; Chunder y cols, 2010).

Tabla 1: Dimensiones de la tráquea humana (Kamel y cols, 2009)

Dimensiones tráquea	Hombre	Mujer
Longitud traqueal (mm)	105,1 ± 9,8	98,3 ± 8,7
Volumen traqueal (cm ³)	35,6 ± 6,8	24,7 ± 6,1
Membrana posterior (mm)	17,7 ± 4,4	11,8 ± 3,0
Ángulo subcarinal (grados)	78 ± 20	

La tráquea se relaciona con el esófago en su parte posterior. A nivel del 2º-3º anillo traqueal, las paredes anterolaterales de la tráquea entran en contacto con el istmo tiroideo y la glándula tiroides.

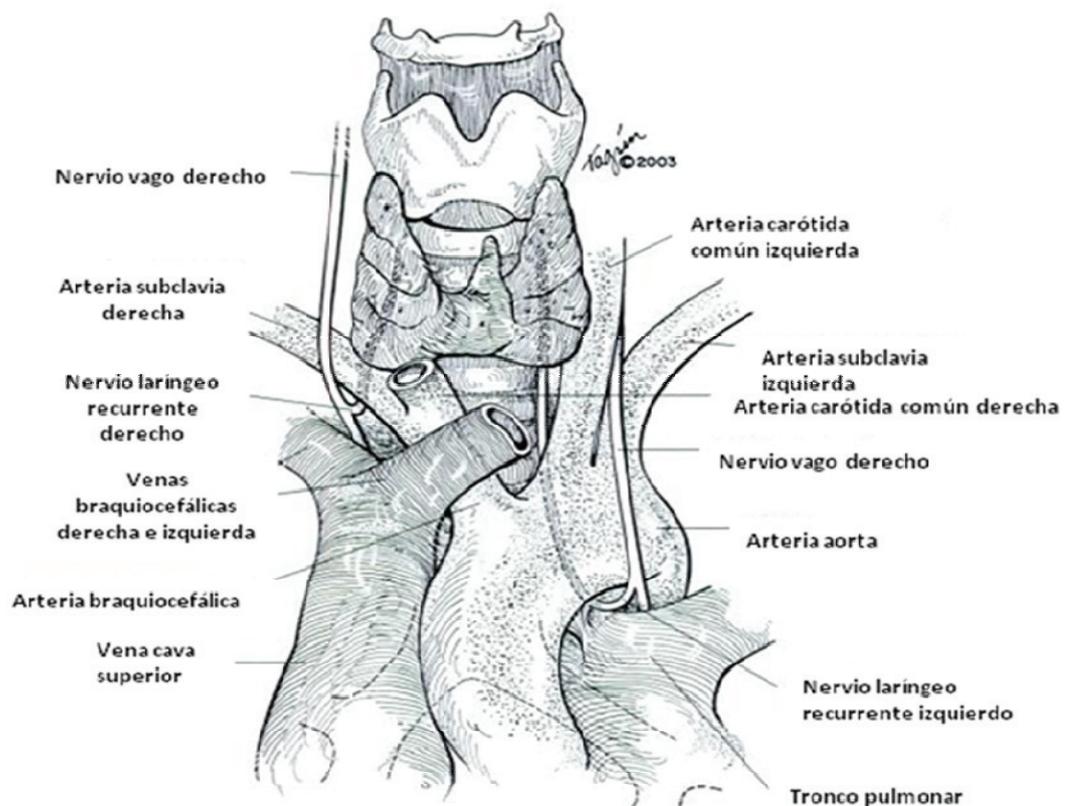


Figura 4. Relaciones anatómicas de la tráquea (Grillo, 2004)

La tráquea torácica atraviesa el mediastino superior delante del esófago, por detrás del manubrio, y pasa junto a vestigios del timo, las venas braquiocefálica izquierda y tiroidea inferior y las arterias braquiocefálicas y carótida común izquierda. El nervio vago derecho está en contacto con el lado derecho de la tráquea. La vena braquiocefálica derecha y la vena cava superior son anterolaterales a la tráquea. Las arterias subclavias y carótida común izquierda, a la izquierda evitan el contacto de la tráquea con la pleura y el nervio vago izquierdo. El cayado de la aorta se curva hacia atrás por encima del bronquio izquierdo y el nervio laríngeo recurrente izquierdo discurre por el surco entre tráquea y esófago (Figura 4).

3.1.2. Anatomía comparada de la tráquea de la especie cunícola

La longitud del cuello del conejo respecto al resto del cuerpo es mayor que la del humano, por lo tanto la longitud de la tráquea también es mayor, de manera que está constituida por 45-50 anillos traqueales, y aproximadamente 7 cm de longitud (Figura 5).



Figura 5. Pieza anatómica de tráquea de conejo



Figura 6. Anillo traqueal de conejo

Al igual que en el humano, la tráquea está formada por anillos traqueales unidos entre sí por una membrana fibroelástica y haces de músculo liso que constituyen los ligamentos anulares y la membrana dorsal. No obstante, la morfología de los anillos traqueales depende de la especie animal. En el caso del conejo, se trata de anillos en forma de C muy cerrada (Figura 6). El cartílago hialino es más grueso en la parte ventral que en la dorsal, estrechándose conforme se acerca a la parte dorsal.

La membrana traqueal posterior difiere según la especie. En el hombre, los carnívoros y la cabra, los anillos tienen forma de C abierta, de forma que la parte dorsal de la tráquea es sólo pared membranosa. En el caso de los équidos, el cerdo y el conejo, los extremos de los anillos están muy próximos o incluso se solapan.

Al igual que en el humano, la tráquea es una estructura elástica y móvil. Además el músculo y la mucosa traqueal poseen las mismas características que en el hombre (Barone, 1976; Lleonart y cols, 1980; Dunlop y Malbert, 2007).

3.2. Histología de la tráquea

Histológicamente, la tráquea del conejo presenta las mismas características que la tráquea humana: un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado sobre una membrana basal, soportada por la lámina propia laxa y vascularizada, y una submucosa con glándulas

seromucosas, sobre un soporte rígido de cartílago hialino, todo ello recubierto por la adventicia (Figura 7).

El epitelio respiratorio de la tráquea es similar al del resto del árbol bronquial y al epitelio nasal (Figura 8). Se pueden encontrar diferentes tipos de células (Arvy y Moré, 1975; Leonart y cols, 1980; Gázquez y Rodríguez, 2004; Stevens y Lowe, 2006):

- Células cilíndricas altas con cilios, encargadas del transporte mucociliar. Cada una posee alrededor de 200 cilios de 6 μm y algunas microvellosidades.
- Células caliciformes, cuya función es la secreción de gránulos de mucina por exocitosis que en combinación con el agua forman al moco.
- Células serosas productoras de secreción serosa.
- Células de Kulchitsky, que forman parte del sistema neuroendocrino difuso. Son pequeñas células redondas con núcleo de color oscuro y citoplasma claro.
- Células precursoras o de reserva, capaces de dividirse y diferenciarse para sustituir a otros tipos celulares.

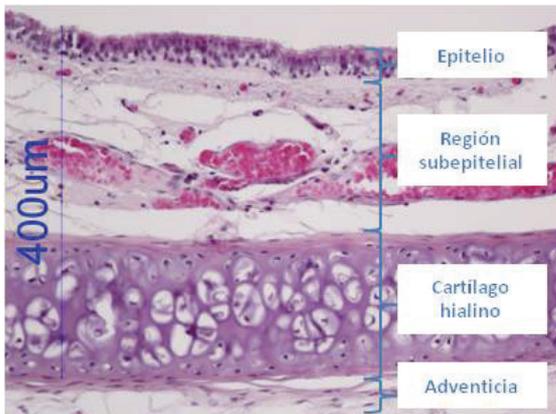


Figura 7. Corte transversal de la pared traqueal. H-E. 20x

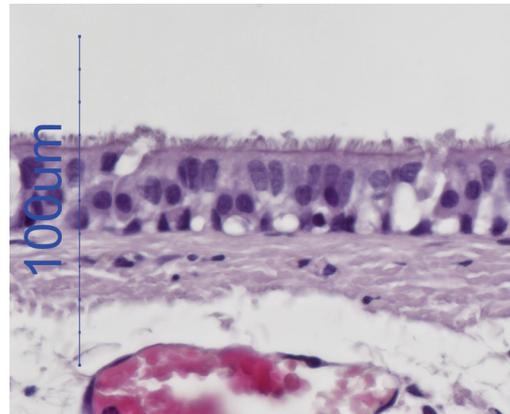


Figura 8. Detalle del epitelio traqueal, con células ciliadas y células caliciformes. H-E. 60x

3.2.1. Reacción de la tráquea a nivel histológico frente a un cuerpo extraño

Un cuerpo extraño provoca una reacción inflamatoria en la que posteriormente intervienen los histiocitos y las células gigantes con el objetivo de delimitarlo en primer lugar, para fagocitarlo posteriormente. La prolongación en el tiempo produce una reacción fibrosa.

La inflamación granulomatosa es un patrón distintivo de inflamación crónica en la que predominan los monocitos y macrófagos activados. Se caracteriza por la agregación de macrófagos activados que adoptan un aspecto similar al de las células epiteliales (epitelioides), que presentan un citoplasma amplio ligeramente eosinófilo y núcleo vesiculoso. Una característica de este tipo de inflamación son las células gigantes multinucleadas. Se trata de macrófagos hipertrofiados, de amplio citoplasma y gran cantidad de núcleos. Este tipo de inflamación ocurre cuando en el tejido aparecen sustancias que no pueden ser digeridas adecuadamente por los macrófagos mediante sus lisosomas. Se produce un fracaso en la digestión del macrófago con la consecuente

degeneración y muerte. Posteriormente, hay una migración de monocitos que se transforman en nuevos macrófagos e intentan digerir los restos anteriores, apareciendo células gigantes multinucleadas por fusión de numerosos macrófagos en una sola célula. De esta forma se van acumulando macrófagos y constituyen focos inflamatorios denominados granulomas. De este modo se pretende aislar al material a fagocitar y permitir la acción de otros mecanismos inflamatorios e inmunológicos a largo plazo. Los granulomas están constituidos por los macrófagos gigantes, histiocitos, linfocitos, polinucleares, células epitelioides y restos necróticos. Se trata de un claro signo de cronicidad y comprende episodios de necrosis, infiltración linfocitaria y fibrosis (Cheville, 1980; Cheville 2003; Cheville, 2006; Kumar y cols, 2006; Dunlop y Malbert, 2007).

Además es frecuente la complicación por una sepsis bacteriana local causada por bacterias de los géneros *Staphylococcus* y *Pseudomonas* (Matt y cols, 1991; Schmä, 2003).

3.3. Estenosis traqueal

La estenosis de la tráquea supone un estrechamiento de la luz traqueal con la consiguiente dificultad para el tránsito del aire. La gravedad del problema dependerá del grado de estenosis, llegando a comprometer en muchas ocasiones la vida del paciente.

Aunque la incidencia actual de la obstrucción de la vía aérea central se desconoce, la tendencia es a incrementarse debido al aumento de la aparición de tumores. Se estima que un 20-30% de estos pacientes desarrollan complicaciones asociadas a la obstrucción de las vías aéreas. Además con el aumento del uso de ventilación artificial mediante intubación endotraqueal y el aumento de la vida media de la población, se prevé un incremento de la incidencia de esta patología (Ernst, 2004).

3.3.1. Etiología de la estenosis traqueal

La estenosis de la vía aérea es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La naturaleza de la estenosis traqueal puede ser congénita o adquirida. Dentro del origen adquirido caben diferentes posibilidades. Se puede deber a causas infecciosas, inflamatorias, traumáticas, por traqueomalacia, debido a estenosis fibrosa secundaria a diversos agentes químicos o físicos (intubación, traqueotomía, radioterapia o intervenciones quirúrgicas), así como tumoral benigna o maligna, siendo estas últimas las más frecuentes (Mauro, 2008; Delgado, 2009; Grenier y cols, 2009; Szyfter y cols, 2009; Gaissert y Burns, 2010).

Las lesiones congénitas de la tráquea no son habituales, dándose en 2 de cada 100.000 nacimientos. La estenosis congénita de tráquea puede aparecer de diferentes formas (hipoplasia difusa, estenosis en forma de embudo o segmentaria o focal). En este tipo de lesiones, los anillos traqueales pueden presentar una morfología diferente a la normal, formando anillos completos, en lugar de tener forma de C. Incluso en ocasiones aparecen elementos membranosos en la tráquea, como diafragmas, normalmente a nivel subcricoideo. La etiología de la atresia y de la estenosis traqueal no está clara, si bien es verdad, que con frecuencia ambas patologías están combinadas con otras malformaciones como anomalías vertebrales, atresia anal, malformaciones vasculares, renales y/o duodenales, así como fístula traqueoesofágica. De hecho, sin la presencia de

una fístula traqueoesofágica que permita la ventilación espontánea, suele producirse la muerte del neonato (Stocker y Dehner, 2001; Lalwani, 2011; Delgado y cols, 2009; Terada y cols, 2009; Krause y cols, 2011).

Además, hay descritas anomalías vasculares adquiridas en adultos que pueden provocar estenosis traqueal, como el aneurisma del arco aórtico cervical, donde la compresión ejercida sobre la tráquea compromete el flujo de aire (Kumeda y cols, 2005; Takahashi y cols, 2011).

Existen enfermedades infecciosas que afectan a la tráquea provocando la estenosis del lumen, como tuberculosis, sífilis, escleroma, difteria e histoplasmosis (Szyfter y cols, 2009). La tuberculosis traqueal es una forma poco común de tuberculosis localizada. En la fase activa de la enfermedad, la estenosis se produce por la hiperplasia, edema e inflamación de la pared traqueal, observándose un engrosamiento de la misma. Sin embargo, posteriormente se desarrolla una fase fibrótica en la que la luz está disminuida pero hay un mínimo engrosamiento de la pared (Smati y cols, 2006; Ramya y cols, 2010). El escleroma es una enfermedad granulomatosa que se localiza de manera preferente en la vía aérea alta, de forma que la afección de la tráquea es excepcional (Herrak y cols, 2007). De la misma manera, la histoplasmosis puede afectar a cualquier órgano, pudiendo ser la tráquea una de sus localizaciones (Youness y cols, 2009).

También existen enfermedades sistémicas que pueden lesionar la tráquea, como policondritis recidivante, granulomatosis de Wegener, amiloidosis o sarcoidosis (Grenier y cols, 2009). La policondritis recidivante es una enfermedad multisistémica de origen desconocido caracterizada por repetidos episodios de inflamación cartilaginosa. El cartílago traqueal se ve afectado de forma tardía, siendo señal de mal pronóstico (Méndez-Flores y cols, 2009). La granulomatosis de Wegener es una enfermedad que consiste en la inflamación de vasos sanguíneos pudiendo verse afectado el lumen traqueal (White y Shah, 2009). En la amiloidosis hay un depósito de material amiloide en diferentes órganos, de manera que la tráquea puede resultar la estructura diana. De este modo, la estenosis traqueal aparece por acúmulo de tejido anormal semejante endoscópicamente al tejido de granulación (Lang y cols, 2009). La sarcoidosis es una enfermedad común que afecta al aparato respiratorio en más de un 90% de los casos. Sobre todo hay alteración de los nódulos linfáticos intratorácicos y del parénquima respiratorio. No obstante, aunque de forma menos frecuente, la vía aérea puede verse alterada, principalmente en la región subglótica (Polychronopoulos y Prakash, 2009).

Del mismo modo, existen otras enfermedades que comprometen el flujo de aire a través de la tráquea como la traqueobroncopatía osteoplástica o la traqueomalacia. La primera, es una alteración benigna poco frecuente que afecta sobre todo a la parte inferior de la tráquea y parte superior de los bronquios. Está caracterizada por la aparición de numerosos nódulos fijos submucosos óseos o cartilaginosos que pueden estar calcificados. Están distribuidos por la pared anterolateral de la tráquea sin afectar a la membrana posterior, de manera que protuyen hacia la luz (Huang y Kuo, 2010; Pinto y cols, 2010). La traqueomalacia se define como el colapso localizado o generalizado de la luz traqueal que impide el paso del aire durante la respiración. Las causas no están claras, pero estudios histológicos y experimentales indican que el origen reside en la

fragmentación del cartílago o malformación de los anillos traqueales. Esta alteración viene asociada a un aumento de la longitud muscular de la membrana posterior y debilidad de la misma de manera que se produce un colapso traqueal anteroposterior (Fayoux y Sfeir, 2011).

Igualmente, tras un trauma cerrado o abierto, la tráquea puede sufrir lesiones. Estas lesiones, pueden ocasionar posteriores estenosis, debido a la ausencia de tratamiento al no ser correctamente diagnosticadas, o como consecuencia de errores o complicaciones de las intervenciones realizadas para tratar la lesión (Grillo, 2004; Freixinet, 2011).

Asimismo, la mayoría de las obstrucciones centrales de la vía aérea no malignas se producen por la formación de tejido de granulación debido a la intubación endotraqueal, los tubos de traqueostomía o la presencia de cuerpos extraños. De hecho, las estenosis tras intubación son la indicación más frecuente de cirugía traqueal en adultos. El manguito de neumotaponamiento de los tubos endotraqueales ejerce presión sobre la tráquea. En función de la presión ejercida y del estado del tejido traqueal sobre el que la ejerce, puede producirse isquemia de la zona y determinar una estenosis traqueal. La localización de la estenosis suele ser en la pared anterior y lateral de la tráquea, ya que la membrana posterior tiene la posibilidad de distenderse hacia el esófago. Igualmente, pueden aparecer lesiones debidas al roce de la punta del traqueotubo con la pared de la tráquea, de manera que en ocasiones se forma una estenosis multisegmental. Una vez retirado el tubo, a partir de la úlcera producida, se desarrolla una respuesta de reparación en la que se forma abundante tejido conectivo, provocando un granuloma inflamatorio. Además, existen factores que pueden contribuir a incrementar el riesgo de desarrollar estenosis tras la intubación: intubación traumática prolongada, reintubaciones, tubo endotraqueal demasiado grande o movimientos del mismo. Se produce estenosis en el 5-20% de los pacientes intubados o traqueostomizados, siendo el 1% de éstos los que desarrollan alteración grave de la función respiratoria (Cooper y Grillo, 1969; Papla y cols, 2003; Abbasidezfouli y cols, 2007; Abbasidezfouli y cols, 2009; Fernández y cols, 2009; Wain, 2009; Neseck-Adam, 2010).

Las neoplasias de la vía aérea suponen alrededor del 1% de los tumores malignos; no obstante, a pesar de esta baja incidencia, la importancia radica en el riesgo de desencadenar la muerte por obstrucción de la misma. La región supraglótica se ve afectada en 1,3 por cada 100.000 individuos, la glotis en 2,3 de cada 100.000 individuos y menos de 0,4 de cada 100.000 individuos sufren esta patología en la tráquea (Macchiarini, 2006).

Los tumores, tanto benignos como malignos, pueden provocar estenosis traqueal, no sólo por obstrucción de la luz traqueal, sino también por la compresión provocada sobre la tráquea debido al crecimiento tumoral de estructuras vecinas.

El origen más frecuente de obstrucción de la vía aérea es la extensión de tumores de estructuras adyacentes, en primer lugar el carcinoma broncogénico, seguido de carcinoma de esófago y de la glándula tiroides (Ernst y cols, 2004). La incidencia de tumores primarios traqueales supone el 0,1%-0,4% de todos los tumores y de éstos, el 90% son malignos en adultos (10-30% en niños) siendo el 70-80% carcinomas de células escamosas o carcinomas adenoides quísticos (Macchiarini, 2006). A pesar de que el carcinoma de células escamosas

es uno de los dos tumores primarios más comunes en tráquea, es 75 veces más frecuente en la laringe y 140-180 veces más frecuente en bronquios. El carcinoma de células escamosas se desarrolla de 2 a 4 veces más en hombres que en mujeres entre los 60 y 80 años de edad. Está asociado al tabaquismo, y un tercio de los pacientes sufren metástasis en mediastino o pulmón. Sin embargo, el carcinoma adenoide quístico está igualmente distribuido entre ambos sexos, aparece entre los 40 y 60 años de edad y sólo un 10% de los pacientes sufre metástasis remotas o en linfonodos (Macchiarini, 2006). Otros tumores malignos que se pueden observar son adenocarcinomas: carcinomas adenoescamosos, carcinomas de células pequeñas, carcinoides atípicos, melanomas, condrosarcomas, carcinoma de células fusiformes, o rhabdomyosarcomas. Algunos de los tumores benignos primarios en tráquea son papiloma escamoso, adenoma pleomórfico, tumor de células granulares, histiocitoma fibroso, leiomioma, condroma, schwannoma, paraganglioma, hemangioendotelioma, o malformaciones vasculares. Además pueden encontrarse tumores intermedios como tumores carcinoides, mucoepidermoides, neurofibromas plexiformes, pseudosarcomas, o histiocitomas fibrosos malignos (Grillo y Mathisen, 1990; Gaissert y cols, 2006; Lalwani, 2011).

Las metástasis traqueales no son frecuentes. No obstante el origen más frecuente es el carcinoma de células renales, de mama o tiroideo (Ernst y cols, 2004; Gaafar y cols, 2011)

Aparte de las causas descritas anteriormente, aunque no es frecuente, existe la posibilidad de encontrar estenosis traqueales idiopáticas. Hay casos descritos de estenosis traqueal en los que fueron descartados todos los posibles orígenes del diagnóstico diferencial. Una vez excluidas todas las posibilidades se diagnosticaron como estenosis traqueal idiopática (Hatta y cols, 2003; Chandran y Sataloff, 2009).

3.3.2. Diagnóstico de la estenosis traqueal

La sospecha de estenosis traqueal se basa en la anamnesis, los síntomas clínicos y la exploración física. Los síntomas respiratorios son variables y pueden ser desde una leve disnea hasta asfixia (Grillo, 2004).

La aparición de signos y síntomas clínicos dependen tanto del grado de estenosis como de la velocidad del flujo aéreo. El estridor respiratorio es un síntoma de obstrucción laríngea o traqueal. El paciente se mantiene asintomático hasta que la estenosis es mayor al 30%, o la luz libre menor a 8 mm de diámetro. Inicialmente, el paciente puede ser asintomático en reposo y presentar empeoramiento clínico con el ejercicio al incrementar la velocidad el flujo respiratorio. Cuando una estenosis comienza a ser sintomática en reposo, lo más probable es que el diámetro de la luz aérea se haya reducido en al menos un 75%, dejando una luz libre menor a 5 mm de diámetro (Geffin y cols, 1971; Hollingsworth, 1987).

Cuando la estenosis traqueal es de origen tumoral puede aparecer tos y hemoptisis por irritación y ulceración de la mucosa, disfagia y parálisis del nervio recurrente por invasión de estructuras adyacentes. El principal síntoma del carcinoma de células escamosas es la hemoptisis, de manera que se diagnostica entre 4 y 6 meses tras el comienzo de los síntomas. Sin embargo, el principal síntoma del carcinoma adenoide quístico es el murmullo o estridor, de forma que el diagnóstico definitivo tarda en realizarse

aproximadamente 18 meses. En niños que padecen un tumor traqueal, suelen presentar más del 50% de estenosis traqueal en el momento del diagnóstico debido a ser incorrectamente diagnosticado como asma de manera previa (Wood y Mathisen, 1991; Metha y cols, 1993; Ernst y cols, 2004; Macchiarini, 2006)

En ocasiones, la inflamación de la mucosa producida incluso por infecciones leves, provoca la producción de moco (tapón de moco) que contribuye a la oclusión del lumen traqueal. Es importante diagnosticar esta eventualidad ya que los síntomas, a veces confundidos con exacerbación de la enfermedad de base, sólo mejorarán al retirar el tapón mucoso.

En la evaluación de los pacientes sospechosos de padecer obstrucción de la vía aérea se lleva a cabo una espirometría para valorar los parámetros cuantitativos y la morfología de la curva flujo-volumen. Se tienen en cuenta los siguientes parámetros: FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FVC (capacidad vital forzada), ratio FEV₁/FVC, PEF (flujo espiratorio pico) y TLC (capacidad pulmonar total).

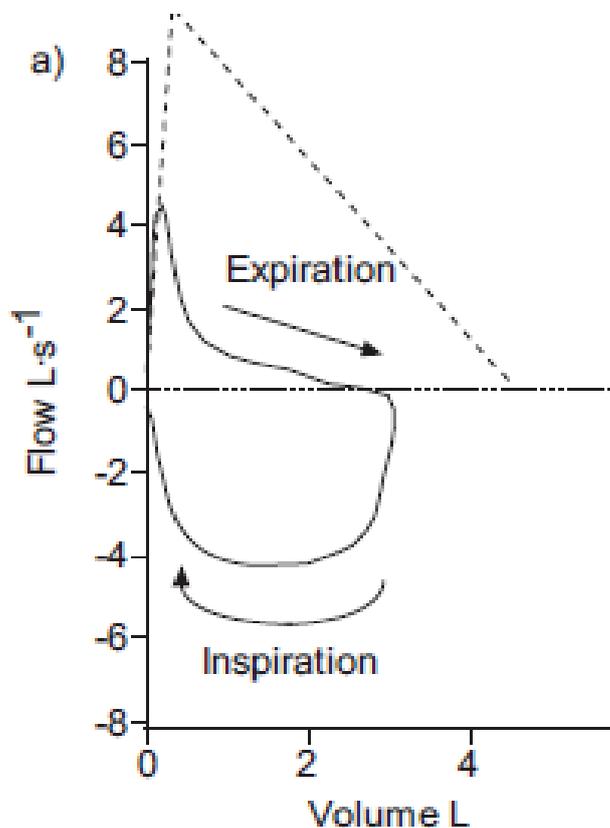


Figura 9. Patrón obstructivo en curva flujo-volumen (Pellegrino y cols, 2005)

El patrón obstructivo se caracteriza porque FEV₁ está reducido (<80% de su valor de referencia), y FVC está ligeramente reducido. El valor del ratio FEV₁/FVC también está reducido (<70%). El valor de PEF está disminuido en relación directa con el grado de obstrucción. El valor de TLC se encuentra dentro de la normalidad, de manera que no es indispensable para valorar un problema obstructivo. No obstante, puede ayudar a diagnosticar otras enfermedades como enfisema o asma. La curva flujo-volumen muestra una concavidad hacia arriba muy pronunciada en la parte de la gráfica no

esfuerzo-dependiente, más pronunciada cuanto mayor sea la obstrucción. Después la pendiente de la curva es suave hasta cortar el eje volumen (Figura 9).

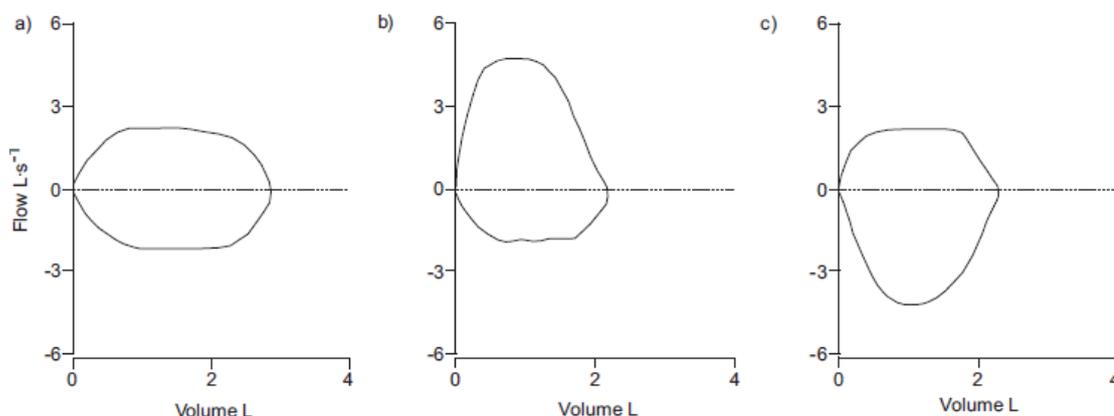


Figura 10. Curva flujo-volumen en obstrucción de vía aérea central o superior: a) Obstrucción fija. b) Obstrucción variable extratorácica. c) Obstrucción variable intratorácica (Pellegrino y cols, 2005)

No obstante, cuando la obstrucción se localiza en la vía aérea, no siempre el FEV₁ disminuye, aunque el PEF pueda estar gravemente afectado. Por lo tanto, cuando FEV₁/PEF se incrementa (>8), es una señal de posible obstrucción de la vía aérea. La morfología de la curva flujo-volumen varía en función de la localización de la obstrucción. Una meseta repetible del mismo flujo tanto inspiratorio como espiratorio se observa en la obstrucción fija de vía aérea central o superior (Figura 10a). En obstrucción variable extratorácica de vía aérea central o superior se da meseta del flujo inspiratorio, pudiendo o no aparecer en el flujo espiratorio (Figura 10b). La obstrucción variable intratorácica se caracteriza por la aparición de meseta en el flujo espiratorio sin meseta en el flujo inspiratorio (Figura 10c) (Pellegrino y cols, 2005; Sterner y cols, 2009; Modrykamien y cols, 2009).

La espirometría es una técnica diagnóstica con baja sensibilidad que en ocasiones infradiagnostica obstrucciones traqueales. Además, siempre que se observen alteraciones de la curva flujo-volumen, es obligatorio realizar otras pruebas diagnósticas.

Si tras la anamnesis y el examen clínico del paciente, se sospecha de un problema en la vía aérea, hay que realizar pruebas de diagnóstico por imagen: radiografía, tomografía computerizada, resonancia magnética o broncoscopia.

La radiografía convencional de tórax en dos proyecciones en raras ocasiones es útil en el diagnóstico de la estenosis traqueal, aunque se suele realizar al inicio de las pruebas diagnósticas. Puede jugar un papel de interés para el diagnóstico de patología tumoral parenquimatosa que afecta a la vía aérea por vecindad. También es importante para valorar y descartar otras enfermedades parenquimatosas que se pudieran confundir con patología primitiva de la vía aérea (enfisema, bullas, etc.).

El estudio mediante tomografía computerizada (TC) constituye el test de imagen de elección. La TC multicorte (*multislide*) permite la reconstrucción multiplanar y tridimensional, y la traqueobroncoscopia que proporciona un diagnóstico preciso tanto de la luz traqueal como de los tejidos adyacentes. La resonancia magnética (RM) permite diagnosticar y caracterizar la lesión, con resultados muy similares a los de la TC

multicorte. Además, tanto la TC como la RM son métodos no invasivos y bien tolerados por los pacientes (Koletsis y cols, 2007; Morshed y cols, 2011).

A pesar de ello, el diagnóstico de elección de la estenosis traqueal es fundamentalmente broncoscópico, mediante fibrobroncoscopia o broncoscopia flexible. Estas técnicas permiten la visualización directa de la naturaleza y extensión de la lesión, así como la toma de muestras para caracterizarla. Mediante el broncoscopio, puede documentarse el grado de estenosis, la distensibilidad de la pared traqueal, el tipo de lesión, la localización, la extensión y la presencia o no de anomalías vasculares, fístula traqueoesofágica o reflujo gastroesofágico (Lalwani, 2011; Delgado y cols, 2009; Fernández y cols, 2009).

En la actualidad, el examen de la vía respiratoria puede incluso abarcar las zonas histológicas próximas, gracias a la aparición del EBUS (*endobronchial ultrasound*), que permite valorar no sólo la pared traqueal, sino también el estado de los tejidos adyacentes. El llenado de un balón con suero salino permite ajustar el sistema a las paredes de la vía aérea y obtener una buena imagen, para valorar el estado de la lesión y los tejidos que están afectados, con el objetivo de elegir el tratamiento más adecuado. Es un sistema extremadamente sensible en la determinación del grado de invasión traqueal, además de gran ayuda en la planificación de la terapia a llevar a cabo (Bolliger y cols, 2002; Ernst y cols, 2004; Mauro y cols, 2008; Anantham y cols, 2009).

3.3.3. Tratamiento de la estenosis traqueal

En casos de urgencia, lo más importante es mantener la vía respiratoria permeable, y estabilizar al paciente para elegir el tratamiento más adecuado una vez estudiado el caso (Heidegger y cols, 2005; Flavell y Stacey, 2009). Existen guías para el manejo de estas situaciones, elaboradas por expertos de diferentes países, como “*Difficult Airway Society guidelines*” en Reino Unido (Henderson y cols, 2004), “*American Association of Anesthesiologists guidelines*” en Estados Unidos (Gross y cols, 2006), o las guías del grupo SIAARTI de Italia (Petrini y cols, 2005) o de la Canadian Association de Canadá (Crosby y cols, 1998).

En estos casos se administra oxígeno humidificado, heliox, antibióticos, antihistamínicos, adrenalina nebulizada, broncodilatadores y corticoides sistémicos o inhalados, con el objetivo de abarcar el tratamiento de todas las posibles causas que pueden originar la dificultad respiratoria.

La administración de oxígeno es imprescindible para tratar la hipoxia. El heliox es una mezcla de 60-80% helio y 20-40% oxígeno, que reduce el flujo turbulento del aire facilitando el flujo laminar y el tránsito por la vía aérea. Los antibióticos como tratamiento o profilaxis de infecciones traqueales o de la vecindad son de obligada aplicación. Los corticoides son parte del tratamiento de otras causas de insuficiencia respiratoria como anafilaxis, crup, sarcoidosis o granulomatosis de Wegener. Para el tratamiento de una reacción anafiláctica se emplean antihistamínicos, así como adrenalina nebulizada para el tratamiento del crup en niños (Hopkins y cols, 2006; McGarvey y Pollack, 2008; Sasidaran y cols, 2011).

La intubación traqueal está indicada para asegurar una ventilación y oxigenación adecuada. Se puede llevar a cabo mediante un tubo endotraqueal convencional o con un broncoscopio rígido. El broncoscopio rígido, no sólo garantiza el aporte de aire, sino que además se trata de una herramienta terapéutica. La dilatación de la estenosis o la implantación de un stent pueden ser opciones indicadas en ocasiones de urgencia para lograr la estabilización del paciente. A pesar de que la cirugía de resección es el tratamiento de elección, la broncoscopia tiene un papel esencial tanto como paso previo a la cirugía, o como tratamiento paliativo cuando la cirugía esté contraindicada. En pacientes con una grave estenosis traqueal proximal a veces es necesario recurrir a la traqueostomía.

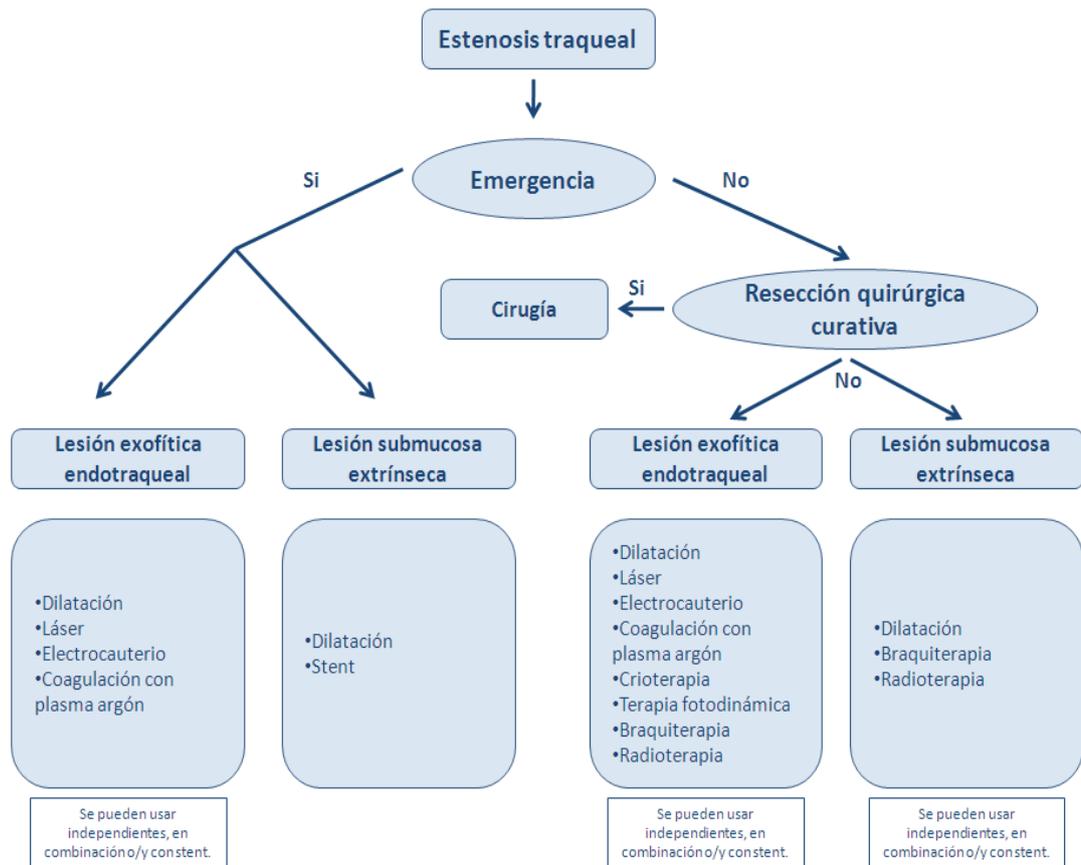


Figura 11. Algoritmo del manejo de una estenosis traqueal (Ernst y cols, 2004)

Una vez estabilizado el paciente, hay que estudiar cada caso, ya que la obstrucción puede ser extrínseca, intrínseca o mixta, fija o dinámica, así como benigna o maligna. El tratamiento debe ser individualizado y elegido según la naturaleza de la lesión, sus dimensiones, posibles malformaciones asociadas, las técnicas disponibles, además de la experiencia del equipo que lo va a tratar, para maximizar las posibilidades de éxito (Figura 11). Se han empleado numerosas formas terapéuticas que varían desde una actitud conservadora hasta diferentes técnicas quirúrgicas. Existen diversas alternativas endoscópicas, entre las que se encuentran: dilatación de la vía aérea, electrocoagulación, coagulación con plasma argón, láser, terapia fotodinámica, braquiterapia o la implantación de prótesis o stents (Ernst y cols, 2004).

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica de la zona lesionada, tanto en lesiones benignas como en malignas, siempre que sea posible. De hecho es el único método que debería considerarse curativo en patologías tumorales (Honings y cols, 2010).

En el caso de estenosis post-intubación, las técnicas endoscópicas terapéuticas están consiguiendo buenos resultados, desplazando a la cirugía en casos en los que están afectados menos de dos anillos traqueales, aunque sólo se recomienda la dilatación con balón o resección con láser, no la implantación de stent. Incluso hay estudios en los que se proponen las técnicas endoscópicas como tratamiento de elección en estenosis simples (Grillo y Donahue, 1996; Pellegrino y cols, 2005; Abbasidezfouli y cols, 2007; Galluccio y cols, 2009; Soon y agasthian, 2008; Fernández, 2009; D'Andrilli y cols, 2010; Shadmehr y cols, 2011; Shiraishi y cols, 2011).

3.3.3.1. Cirugía

A pesar de que la cirugía es el tratamiento de elección de la estenosis traqueal, no todos los pacientes son candidatos óptimos. Las contraindicaciones incluyen metástasis ganglionar con afección de más del 50% de la longitud de la tráquea en adultos y 30% en niños, o más de 4 cm a nivel de la carina traqueal. Otras causas de contraindicación son: invasión tumoral de órganos mediastínicos irresecables, haber sobrepasado 60 Gy de radiación en mediastino, detección de metástasis a distancia e incompatibilidad anestésica (Macchiarini, 2006).

El protocolo quirúrgico se establece de acuerdo a la naturaleza de la lesión, su localización, su extensión, el estado de la laringe, la función del nervio laríngeo recurrente y la longitud final de la tráquea una vez realizada la resección.

El acceso quirúrgico varía en función de la localización de la lesión a resecar. En caso de que haya que acceder a la región cervical de la tráquea se realiza una incisión en collar que puede ir acompañada de manubriotomía. Si la estenosis está localizada en la zona central, se realiza una esternotomía completa con posibilidad de ampliar la incisión hacia el cuarto espacio intercostal derecho. Si la estenosis se encuentra en la parte inferior de la tráquea, se debe realizar una esternotomía media o toracotomía posterolateral derecha. Es importante preservar el aporte sanguíneo, y manejar los tejidos con extrema delicadeza. Con el mismo fin, hay que evitar la disección excesiva de los linfonodos, ya que puede poner en peligro la vascularización de la tráquea. Se debe prestar especial atención al nervio laríngeo recurrente porque hay que preservarlo para garantizar el correcto funcionamiento posterior de la glotis. Además, hay que valorar la longitud de tráquea reseçada para encontrar un equilibrio entre la resección total de la lesión y la ausencia de tensión de la anastomosis, eliminando todo el tejido estenosado y al mismo tiempo evitando posibles dehiscencias. Con el objetivo de minimizar la tensión de la anastomosis, se pueden llevar a cabo varios procedimientos para ganar movilidad de la tráquea: disección del hilio derecho (3 cm), división del bronquio principal izquierdo (2,7 cm) y liberación los vasos pulmonares del pericardio (0,9 cm). Además durante el periodo postoperatorio puede ser necesaria la inmovilización del cuello flexionado mediante la sutura entre la barbilla y la pared anterior del pecho para evitar dehiscencias (Grillo y cols, 1964; Grillo y Mathisen, 1990; Shiraishi y cols, 2011).

Generalmente se realiza la resección quirúrgica del segmento afectado con anastomosis termino-terminal, con un éxito del 92% (Marques y cols, 2009).

Sin embargo hay ocasiones en las que no es posible porque el segmento reseado es demasiado grande (>50% de la longitud en adultos y >30% en niños), de manera que hay que recurrir a otras técnicas quirúrgicas como la traqueoplastia con cartílago, con parche pericárdico, parche pericárdico y tiras de cartílago, traqueoplastia deslizante o injerto de cartílago costal. Mediante la traqueoplastia deslizante, se incrementa el calibre de la vía aérea sin la necesidad de una extensa movilización de la tráquea, además ofrece la posibilidad de reepitelización con tejido traqueal nativo, así como un menor riesgo de reestenosis (Grillo, 1990; Matute de Cárdenas y cols, 2001; Grillo, 2003; Grillo, 2004; Antón-Pacheco y cols, 2006; Fraga y cols, 2009; Hazekamp y cols, 2009).

Estudios realizados en pacientes con estenosis tumoral muestran que la supervivencia fue mayor en pacientes con resección completa del tumor frente a resección incompleta, no obstante, los tumores malignos tienden a infiltrar el tejido de manera que a menudo la resección es incompleta y hay recurrencia del tumor. La resección completa del tumor oscila entre el 42% y 57% de los casos. La supervivencia también es mayor en aquellos casos cuyos márgenes de la porción reseada fueron negativos respecto a los que fueron positivos, así como en pacientes con carcinoma adenoide quístico respecto a los que padecieron carcinoma de células escamosas (Gaissert y cols, 2004; Gaissert y cols, 2005; Yasuda y cols, 2010).

Aunque la resección quirúrgica sea un tratamiento curativo, no está exento de complicaciones. La principal es la reestenosis por formación de un anillo fibroso en el punto de anastomosis. El origen de la formación de esta fibrosis es el desarrollo de un proceso inflamatorio en esa localización debido a infección, tensión de la anastomosis, localización subglótica o resección demasiado extensa. La resección de un amplio segmento traqueal provoca mayor tensión en la zona de anastomosis, aunque se dan casos en los que a pesar de que el segmento reseado no es excesivo se crea gran tensión en la zona. Esta tensión desencadena la formación de tejido de granulación por isquemia. La región subglótica es más sensible a la inflamación que el resto de la tráquea, por ese motivo, cuando esta zona se ve involucrada en la anastomosis, existe más riesgo de reestenosis. Además, la infección es el mayor factor de riesgo porque provoca la inflamación permanente de la zona. Por lo tanto, es de vital importancia extremar las medidas de prevención durante la cirugía y establecer una adecuada antibioterapia (Abbasidezfouli y cols, 2009).

Asimismo, podemos encontrar otras complicaciones como disfunción laríngea, traqueomalacia postquirúrgica, hemorragia por sangrado de la arteria innominada o edema (Grillo y cols, 1995).

3.3.3.2. Dilatación de la vía aérea

En situaciones de emergencia la dilatación de la vía aérea puede realizarse con el propio tubo del broncoscopio rígido. Sin embargo, esta no es la alternativa de elección ya que es preferible el uso de balones, para minimizar el daño de la mucosa

traqueal. Cuanto mayor es este daño tisular, mayor es el riesgo de desarrollar reestenosis por formación de tejido de granulación (Ernst y cols, 2004).

Esta técnica se puede llevar a cabo mediante un broncoscopio flexible y el paciente bajo sedación consciente o con un broncoscopio rígido y anestesia general.

La dilatación mediante balón de la estenosis traqueal es un método seguro, eficaz y de bajo coste que se ha empleado con éxito en pacientes con estenosis postquirúrgicas y post-intubación, estenosis granulomatosas, congénitas y traumáticas, así como en pacientes con obstrucciones malignas. Sin embargo, el resultado de este tratamiento es temporal. Por este motivo suele emplearse en combinación con otros procedimientos (Shitrit y cols, 2010). No obstante, existen referencias que recomiendan este tratamiento como primera opción en estenosis benignas, recurriendo a otras alternativas endoscópicas sólo cuando se producen reestenosis. Resulta útil en la preparación de la vía aérea para la implantación de un stent, o posteriormente para terminar de expandirlo, así como en la colocación de los catéteres de Braquiterapia (Shin, 2010).

La principal complicación de la traqueoplastia con balón es la rotura de la vía aérea que desencadena neumotórax o neumomediastino, mediastinitis y sangrado (Mayse y cols, 2004).

3.3.3.3. Electrocauterio

El electrocauterio produce su efecto mediante la conducción de electrones a partir de una corriente eléctrica. Los electrones generan calor debido a la alta resistencia que encuentran en el tejido diana, de forma que producen coagulación. La cantidad de corriente aplicada, las características del tejido y el área de contacto son los factores que determinan el calor generado y por tanto el efecto producido; desde desecación hasta vaporización (Bolliger y cols, 2006).

Las indicaciones de este tratamiento son semejantes a las del láser, es decir, lesiones exofíticas traqueobronquiales, tumores endobronquiales benignos y estenosis cicatricial iatrogénica o postinfecciosa, así como obstrucción tumoral maligna. No debe emplearse en pacientes con marcapasos, obstrucción por compresión extraluminal o presencia de dispositivos metálicos (Bolliger y cols, 2002; Sheski y Mathur, 2004).

El daño histológico provocado por el electrocauterio es menor que el originado por la resección con láser, lo que supone una ventaja, pero también presenta inconvenientes, como la reducción de su eficacia en puntos de sangrado por la difusión de la corriente.

Algunas de las complicaciones que pueden suceder son el sangrado, la perforación de la vía aérea, fuego endobronquial por la alta concentración de oxígeno inspirado y daño del broncoscopio (Hooper y Jackson, 1988; Ernst y cols, 2004).

No obstante, el uso del electrocauterio se ha visto frenado por el auge del láser Nd:YAG como técnica para la resección tisular (Hooper, 2000).

3.3.3.4. Coagulación con plasma argón

El plasma argón es un método de electrocoagulación sin contacto que utiliza gas argón ionizado para conducir los electrones que producen la coagulación de la misma forma que los electrones producidos a partir de la corriente eléctrica. Sin embargo, el tejido coagulado presenta una alta resistencia y conduce al gas argón al tejido cercano no tratado. Por lo tanto este sistema de coagulación es el indicado para el tratamiento de segmentos con ángulos de difícil acceso, siendo su profundidad de acción de 2 a 3 mm (Ernst y cols, 2004; Bolliger y cols, 2006).

La principal indicación de esta técnica es la recanalización de obstrucciones malignas, aunque también hay referencias de casos tratados por obstrucción debido a tejido de granulación post-quirúrgico, papilomatosis y tumores benignos. Además se trata de un excelente hemostático (mejor que láser Nd:YAG), de manera que está indicado en el tratamiento de sangrado de la vía aérea. También se emplea para recanalizar stents obstruidos (Keller y cols, 2001; Bolliger y cols, 2002).

Se trata de una técnica efectiva y segura para la ablación tumoral y hemostasis, que puede usarse tanto con broncoscopio flexible y anestesia local, como con broncoscopio rígido y anestesia general (Reichle y cols, 2000).

Es una alternativa económica que ofrece una gran capacidad de hemostasis.

3.3.3.5. Láser

La versatilidad de esta técnica es una de sus principales ventajas, ya que se puede usar para cortar, vaporizar o coagular. Además es de fácil utilización porque se transmite por reducidos monofilamentos y los resultados son inmediatos. Sin embargo es necesaria la anestesia general del paciente, un aprendizaje largo y el equipamiento es caro.

La resección por láser viene determinada por tres características: la densidad de potencia (depende del láser, del tejido diana y del tiempo de exposición), los coeficientes de absorción y dispersión de tejidos blandos y el sistema de liberación. Estas características son las que determinan la función del láser (cortar, vaporizar o coagular) (Bolliger y cols, 2006).

Existen distintos tipos de láser, los más frecuentes son el de CO₂, el de Neodimio:Yag, el KTP y el láser de argón. Se diferencian en la longitud de onda, aportando de esta manera, características diferentes a cada uno (Bolliger y cols, 2002).

Para la resección en la vía aérea el preferido es el láser de Neodimio:Yag (1.064 nm), ya que se puede predecir el efecto que produce en el tejido vivo en función de la energía aplicada. Corta y produce una buena coagulación, de forma que puede cortar y coagular la masa a resecar. Su capacidad de penetración en los tejidos alcanza los 10 mm, mayor que otros tipos de láser. Se transmite por una fibra flexible de cuarzo dentro de la luz del broncoscopio. Acoplado, hay una luz roja que marca el punto de aplicación. La potencia oscila entre 20 y 60 W y se puede usar en modo continuo o intermitente, con o sin contacto. Se puede utilizar tanto con broncoscopio flexible como con broncoscopio rígido, pero la mayoría prefiere este último porque permite

una aspiración eficaz, el adecuado mantenimiento de la ventilación y un buen control visual. Simplifica el control de una posible hemorragia y la anestesia general es más cómoda tanto para el paciente como para el médico. Además, existe la posibilidad de implantar un stent en el mismo procedimiento en caso de que fuera necesario. La resección con este tipo de láser ha de ser siempre paralela a la pared traqueal, ya que debido a su amplia profundidad de acción, podría dañar el cartílago y perforar la pared traqueal (Desai y cols, 1988; Metha y cols, 1993; Furukawa y cols, 1999; Fernández y cols, 2009).

La energía luminosa se transmite a los tejidos en forma de calor y en función de su potencia produce coagulación (a más de 60°C) o fotovaporización (más de 100°C). Donde se obtienen mejores resultados con el Neodimio:Yag, es en la resección de tumores o granulomas bien vascularizados. No ocurre lo mismo en estenosis cicatriciales donde puede producir daño térmico porque no se absorbe con facilidad. En estos casos está indicado el uso del láser de CO₂.

El láser de CO₂ (10.600 nm) es extremadamente preciso y presenta buena capacidad de corte pero pobre capacidad de coagulación. Su longitud de onda no puede ser transmitida mediante un monofilamento de cuarzo, por lo que no puede emplearse con un broncoscopio flexible. Precisa de un brazo articulado, de forma que no se puede usar más allá de la carina traqueal (Ernst y cols, 2004; Bolliger y cols, 2006).

Aunque la longitud de onda del láser argón (488 ó 514 nm) se puede conducir a través del monofilamento de cuarzo, ésta es absorbida por la hemoglobina y sólo es capaz de penetrar 1-2 mm, por lo que no se suele emplear en este procedimiento.

Las lesiones más indicadas para el tratamiento con láser son las centrales, intrínsecas y cortas (<4 cm). Cuando cumplen estos requisitos se consigue restablecer la permeabilidad en más del 90% de los casos. En el caso de obstrucciones provocadas por tumores, el tratamiento mediante láser Nd:YAG es la técnica de elección porque permite recanalizar obstrucciones graves. Esta técnica puede combinarse con radioterapia o quimioterapia, así como con la implantación de stent. También está indicado en el tratamiento de estenosis provocadas por traqueostomía, post-intubación o estenosis cicatricial con posible combinación con dilatación mecánica o implantación de stents.

La resección con láser es una técnica efectiva y segura para el tratamiento de la obstrucción traqueal (Turner y Wang, 1999; Hermes y cols, 2011). El éxito del tratamiento es mayor al 90% en la resolución de la obstrucción de estenosis malignas de tráquea y bronquios principales, aunque se reduce al 60-70% en lesiones más distales. En lesiones benignas, el éxito es superior al 90%, pero en ocasiones es necesario repetir el procedimiento o asociarlo a otros (Bolliger y cols, 2002).

No obstante, hay que tener en cuenta las posibles complicaciones derivadas del uso del láser (<5% de los casos): hemorragia, hipoxemia, alteraciones cardíacas, fístula traqueoesofágica, perforación, neumotórax o neumomediastino. Estos riesgos han de reducirse al mínimo con un profundo conocimiento anatómico de la tráquea y las estructuras adyacentes (Bolliger y cols, 2002).

3.3.3.6. Terapia fotodinámica

Consiste en la administración intravenosa de un fármaco fotosensibilizante (porfímero de sodio) que se fija a mayor concentración en las células tumorales que en las demás. Tras 2 ó 3 días se irradia la lesión con un láser no térmico (la fuente de luz más usada es KTP o fosfato de titanio y potasio) a través de un broncoscopio flexible, que activa el fármaco. Se forman radicales libres con efecto citotóxico como resultado de la reacción de fotooxidación tipo II. Se producen alteraciones a nivel de membrana y núcleo celular así como necrosis isquémica por el efecto antiangiogénico. Todo esto provoca la destrucción tumoral en varios días. Los restos tumorales pueden obstruir los bronquios, por lo que están indicadas broncoscopias sucesivas para limpieza (Ernst y cols, 2004).

A pesar de que la cirugía es la técnica de elección para el tratamiento de la estenosis traqueal por tumores que sólo afectan a la pared de la vía aérea, en pacientes que no son buenos candidatos quirúrgicos ni para radioterapia, debería tenerse en cuenta la terapia fotodinámica por ser una alternativa efectiva, con bajo riesgo de perforación y un riesgo mínimo de lesionar cartílago, fuego endobronquial o exposición a corriente eléctrica (Kato y cols, 1996). De hecho puede producir la completa remisión del carcinoma *in situ* hasta en el 83,7% de los casos (Furukawa y cols, 1999).

No son susceptibles de este tratamiento aquellos pacientes alérgicos a componentes de la hematoporfirina, con porfiria, obstrucción crítica de la vía aérea o tumores que invadan vasos sanguíneos principales o el esófago (Bolliger y cols, 2002).

Además, existen inconvenientes, ya que hay riesgo de obstrucción por acumulación de tejido necrótico o sangre. Asimismo, los pacientes tratados son fotosensibles por lo que deben protegerse de la luz solar durante 6 semanas. Se puede producir edema localizado en la vía aérea, necrosis tumoral y estenosis, además de hemorragia y fístulas resultantes de la destrucción tumoral (Bolliger y cols, 2002).

3.3.3.7. Crioterapia

Es una técnica basada en la repetición de ciclos de congelación y descongelación mediante la aplicación de agentes criogénicos como el óxido nitroso mediante broncoscopio rígido o flexible. El efecto depende de la rapidez con la que se producen los ciclos, el número de ciclos, la mínima temperatura alcanzada y el contenido de agua del tejido diana. El efecto es mayor cuanto mayor es la velocidad de congelación y menor la de descongelación. Asimismo, si la temperatura alcanzada es menor a -40°C a una velocidad de $100^{\circ}\text{C}/\text{min}$, el 90% de las células afectadas morirán. El frío provoca alteraciones bioquímicas, vasculares e inmunológicas que conducen a la muerte y destrucción de tejido patológico tras 5 días (Ernst y cols, 2004).

Está indicado en el tratamiento de lesiones obstructivas exofíticas y lesiones malignas de bajo grado, pero no debe usarse en caso de obstrucción por compresión (Bolliger y cols, 2002).

Es un procedimiento eficaz aproximadamente en el 80% de los casos, produciéndose una mejoría de la calidad de vida, de los síntomas y de la función pulmonar (Lee y cols, 2011 a).

La crioterapia no afecta al cartílago, por lo que el riesgo de perforación es escaso, siendo más seguro que otras alternativas con menos del 5% de aparición de complicaciones (Bolliger y cols, 2002). No obstante, también tiene menor efecto destructivo y es de efecto retardado. Por lo tanto no es eficaz en tratamientos de urgencia. En estos casos se recomienda el uso de láser o electrocauterio en primer lugar, para una vez restablecida la permeabilidad, complementar el tratamiento de la estenosis residual con crioterapia. Su acción alcanza 5 mm, por lo que es posible la recidiva.

Esta terapia se está usando además, en el tratamiento de tumores pulmonares a los que no se puede acceder por la vía aérea de pacientes no candidatos a la cirugía, mediante punción percutánea guiada por TC (Maiwand y Homasson, 1995; Chan y cols, 2011).

3.3.3.8. Braquiterapia

Se trata de una técnica aplicada en estenosis tumorales, cuyos efectos son evidentes tras varios días o semanas, por lo que no está indicado en situaciones de urgencia. Sin embargo, este tratamiento no sólo se ha empleado con fines paliativos sino también curativos, ya que permite administrar altas dosis de radiación al tumor y mínimas al tejido sano circundante.

La braquiterapia consiste en la aplicación de radioterapia a corta distancia de la lesión mediante catéteres colocados a través del tubo de traqueostomía, del tubo endotraqueal, directamente a través de la membrana cricoidea o vía transnasal de forma más frecuente. A través de los catéteres se introduce material radiactivo (Iridio-192) que libera radiación ionizante actuando sobre el foco problema de forma localizada minimizando la afectación de los tejidos adyacentes (Ernst y cols, 2004).

Está indicado como método paliativo en obstrucciones malignas cuando provocan tos, hemoptisis y disnea. Es potencialmente curativo en tumores superficiales en fases muy tempranas (Carvalho y cols, 2005).

No debe aplicarse a pacientes que no estén en condiciones de someterse a bronoscopias o aquellos que han recibido radiación endobronquial en la misma área en los 6 meses previos.

Las complicaciones que pueden aparecer en el 5 al 15% de los pacientes son la intolerancia al catéter, inflamación asociada a la radiación, tos, formación de fístulas mediastínicas, esofágicas o con grandes vasos, hemorragia, infección y formación de abscesos, así como estenosis por necrosis tisular. Se puede aplicar asociada a otras técnicas como el láser, o radioterapia externa (Bolliger y cols, 2002).

3.3.3.9. Radioterapia

Es una terapia empleada en caso de que la estenosis traqueal se deba a un proceso tumoral. La radioterapia se usa como adyuvante tras la resección tumoral, en aquellos pacientes no aptos para cirugía y como método paliativo.

En ocasiones, se usa braquiterapia en combinación, de manera que se administran 60-80 Gy de radioterapia externa, unida a 8-15 Gy a través del catéter de braquiterapia (Harms y cols, 1999; Macchiarini, 2006).

3.4. Stents traqueales

3.4.1. Historia

Durante el siglo XIX, un dentista británico, Charles R. Stent (1807-1885), desarrolló un material de impresión que posteriormente fue usado como una plantilla de soporte de curaciones en injertos de piel. Un siglo después de la muerte del dentista, el mundo de la Radiología Intervencionista adoptó la palabra “stent”, que se utiliza en nuestros días para identificar un soporte artificial que mantiene el paso a través de una estructura tubular (Hedin, 1997).

El desarrollo de los stents vasculares comenzó en 1912 cuando el Premio Nobel francés Alexis Carrer (1873-1944) implantó tubos de cristal en arterias de perro. La primera espiral metálica fue colocada por Charles T. Dotter (1920-1985) en arterias de perro, mientras que en humano se llevó a cabo por primera vez en 1986, por los doctores franceses Ulrich Sigwart y Jacques Puel en Toulouse (Lukenda, 2009).

Inicialmente los primeros stents metálicos se utilizaron en arterias coronarias en casos de estenosis, con el fin de que, por su material metálico, mantuvieran permeable la luz del vaso. Posteriormente estos stents se empezaron a colocar en vasos arteriales y venosos periféricos y luego se extendió su uso a la vía biliar, tubo gastrointestinal, árbol traqueobronquial, uréteres, canales nasolacrimales e incluso canales de las glándulas salivares (Flavell y Stacey, 2009).

La idea de solventar una estenosis traqueal mediante la colocación de un tubo en el tracto respiratorio es antigua. De hecho R. Belsey en 1950 intentó reconstruir la tráquea mediante un stent metálico (Belsey, 1950).

La aplicación de los stents en el árbol traqueobronquial comenzó con la colocación de tubos de silicona hacia 1967 por Graciano y cols., aunque antes, Harkins y Montgomery ya habían usado tubos de silicona en forma de T que introducían a través de orificios de traqueostomías (Montgomery, 1965).

La generación actual de stents de silicona para la vía aérea fue introducida por Duvall y Bauer (1977) y Cooper y cols. (1981), modificando el tubo de Montgomery para poder introducirlo a través de un broncoscopio. Posteriormente en 1980 Dumon colocó un stent a través de un broncoscopio rígido sin necesidad de traqueostomía, y en 1982 Westaby colocó el primer tubo bifurcado a nivel de la carina traqueal.

A finales de los años 80, debido a los buenos resultados obtenidos en otras áreas del organismo, se empezaron a aplicar stents metálicos a la vía aérea, como por ejemplo el

stent Gianturco, que consiste en un zig-zag de acero inoxidable (Wallace y cols, 1986; Saito e Imamura, 2005).

3.4.2. Tipos de stent traqueal

En el mercado existen dos tipos fundamentales de stents o prótesis dependiendo del material de fabricación: stents plásticos y stents metálicos.

Los stents plásticos están fabricados de silicona. Las prótesis de silicona son económicas y de fácil recolocación y retirada, la irritación producida en los tejidos adyacentes es reducida y evitan el crecimiento endoluminal del tumor. Como inconvenientes hay que mencionar la dificultad en el manejo de las secreciones ya que en ausencia de reepitelización, se produce una alteración de la función mucociliar y acúmulo de moco en su luz. El diámetro interno es menor que en los stents metálicos ya que la pared de la prótesis es más gruesa. Son difíciles de fijar, pudiéndose producir migraciones con relativa facilidad. Además la implantación se realiza con un broncoscopio rígido bajo anestesia general (Saito e Imamura, 2005; Lalwani, 2011).

Algunas de las prótesis de silicona que existen son: la Montgomery T-Tube (Boston Scientific, MA, EEUU), Dumon (Endoxane Novatech, Augbagne, Francia), Hood (Hood Laboratories, Pembroke, MA, EEUU), Noppen (Reynders Medical Supplies, Lennik, Belgium), Dinámica en Y (Rüsch AG, Kemen, Alemania) y Polyflex (Rüsch AG, Kernen, Alemania).

Tras su introducción en 1965 hasta nuestros días, la prótesis de Montgomery (Figura 12) ha sufrido sólo ligeras modificaciones. Se emplea para el tratamiento de estenosis subglóticas y de tráquea media, existiendo distintas medidas en función del tamaño de la tráquea del paciente. Para su colocación es necesario llevar a cabo una traqueostomía. Se trata de un tubo en forma de T cuya base sale por el estoma traqueal, de forma que esta rama queda anclada en el cuello, evitando la migración de la prótesis. Esta parte mantiene el contacto con el exterior y permite aspirar las secreciones a través de ella, pero se debe mantener cerrada con un tapón. El brazo de la T es la parte que queda en el interior de la tráquea solucionando la estenosis. Es difícil que este tipo de prótesis migre, por lo que es bastante segura (Rafanan y Metha, 2000; Bolliger y cols, 2006; Carretta y cols, 2009; Lee y cols, 2010).



Figura 12. Prótesis de Montgomery



Figura 13. Prótesis de Dumon

La prótesis de Dumon (Figura 13) es la más utilizada y su aparición supuso la posibilidad de introducir una prótesis de silicona mediante un broncoscopio, sin la necesidad de

realizar una traqueostomía. Tiene forma de cilindro de silicona, con rugosidades en la superficie externa para anclarse a la tráquea. Se presentan distintas variedades como Dumon BB Stent, Dumon TD/TF o Dumon Y Stent, incluyendo la posibilidad de fabricarla especialmente para un paciente determinado en función de sus características. Las rugosidades de la superficie le confieren mayor capacidad de fijación que otras prótesis plásticas, reduciéndose así la posibilidad de migración pero sin dañar la mucosa. Otra de sus ventajas es la fácil extracción. Sin embargo, también presenta algunos inconvenientes, además de los comunes a todas las prótesis de silicona, como la alteración de la función mucociliar con acúmulo de secreciones. Es esencial la correcta elección del tamaño adecuado de ésta para que se adapte correctamente a la luz de la vía respiratoria y evitar migraciones. Sus paredes son gruesas y en la implantación se pueden dañar las cuerdas vocales. No estaría indicada en el tratamiento de traqueomalacia ni fístula traqueoesofágica (Rafanan y Mehta, 2000; Zakaluzny y cols, 2003; Bolliger y cols, 2006; Lee y cols, 2010).

La prótesis de Hood (Figura 14) es un tubo liso de silicona cuya forma recuerda a una mancuerna. Puede darse en forma de Y, L o cilíndrica. Sus paredes son lisas, y es posible la fabricación “a medida”, pudiéndose extraer sin dificultad. Para su colocación es necesario contar con suficiente experiencia, un broncoscopio rígido y dilatación. Puede migrar y si se trata de una prótesis en forma de Y que corresponde a la zona de la carina, es difícil de colocar. Para evitar las migraciones, se han añadido excrescencias laterales semejantes a las prótesis Dumon (Rafanan y Mehta, 2000; Lee y cols, 2010).



Figura 14. Prótesis de Hood

La superficie externa de la prótesis de Noppen (Figura 15) tiene forma de sacacorchos, de manera que la fricción entre la superficie del stent y la pared traqueal es mayor. En estudios se demostró que debido a esta fricción, el riesgo de migración de esta prótesis es menor que en el caso de la prótesis de Dumon (5% frente a 24%). De todas formas, existe la posibilidad de reposicionarlo y extraerlo (Noppen y cols, 1999; Rafanan y Mehta, 2000; Bolliger y cols, 2006; Lee y cols, 2010).

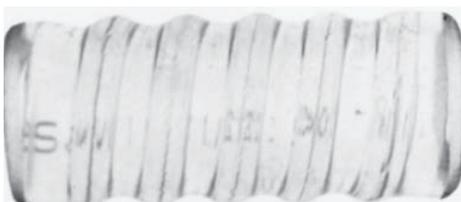


Figura 15. Prótesis de Noppen

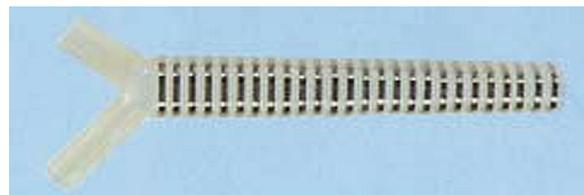


Figura 16. Prótesis dinámica en Y

La prótesis Dinámica en “Y”, o “stent de Freitag” (Figura 16), tiene la forma que más simula a la tráquea. La parte anterior tiene forma de herradura y está reforzada con anillos de metal. La parte posterior está constituida por silicona móvil que simula los movimientos respiratorios, de forma que, se soluciona en parte el problema de acúmulo de secreciones. El refuerzo de los aros metálicos previene compresiones y fracturas, es bien tolerada y se puede extraer con un broncoscopio rígido, sin embargo es difícil de colocar. Está indicada en traqueobroncomalacia, traqueobroncomegalia y fístulas traqueoesofágicas (Lee y cols, 2010; Rafanan y Mehta, 2000; Zakaluzny y cols, 2003).

La prótesis Polyflex (Figura 17) es una malla autoexpandible de poliéster y cubierta de silicona, con menor grosor de pared que las prótesis Dumon o Noppen. Está indicada tanto para lesiones benignas como malignas, y la incorporación de tungsteno la hace radiopaca. No presenta complicaciones en su colocación, ni en su retirada. Los pacientes la toleran bien y es efectiva en cuanto a la resolución de los síntomas en el 90% de los casos. Sin embargo, hay una elevada tasa de complicaciones de hasta el 75% de los casos. La migración del stent fue la más frecuente, entre 24 horas y 7 meses post-implantación, aunque hubo un caso de expectoración del stent antes de 24 horas. Se debe a que no presenta rugosidades en la superficie exterior que favorezcan su agarre. En 4 pacientes de un estudio (n=12) fue necesario una broncoscopia de emergencia por obstrucción con moco. Además el 100% de los casos en los que se colocó por estenosis post-trasplante pulmonar, sufrieron complicaciones. Por este motivo se abandonó el uso de este tipo de stent (Bolliger y cols, 2006; Gildea y cols, 2006; Lee y cols, 2010).



Figura 17. Prótesis Polyflex

Tal y como se recoge en la siguiente tabla (Tabla 2), no existe ningún tipo de stent ideal, ya que todos presentan tanto ventajas como desventajas.

Los stents metálicos están ganando popularidad porque presentan grandes ventajas respecto a las prótesis de silicona. Se pueden colocar con un endoscopio flexible con anestesia local y no interfieren con la movilización de secreciones ni con la ventilación, puesto que la pared de la prótesis es mucho menos gruesa que en las prótesis de silicona. Además son capaces de conformarse en morfologías tortuosas, presentan mayor radiopacidad, y la reepitelización que se produce tras su colocación permite preservar la función mucociliar. No obstante, son de difícil retirada, se pueden formar granulomas y las lesiones pueden proliferar dentro de la prótesis si no son recubiertas (Saito y Imamura, 2005; Carretta y cols, 2009; Lee y cols, 2010).

Progresivamente, se van utilizando metales que cada vez tienen mejor tolerancia en los tejidos. Los metales que más se han usado son acero inoxidable, tantalio, o aleaciones de cobalto, cromo, molibdeno, níquel o titanio. Algunas de las características más importantes que deben reunir son la radiopacidad y facilidad de inserción. Los que se elaboran con tantalio son los más visibles, y lo contrario ocurre con los de acero inoxidable. Para salvar esta desventaja, en algunos se han incorporado marcas con mayor densidad radiológica para facilitar su ubicación.

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de stents de silicona

Tipo	Casa comercial	Ventajas	Desventajas
Montgomery T-Tube	Boston Scientific	Bajo riesgo de migración	Colocación mediante traqueostomía
Dumon	Endoxane Novatech	Posibilidad de fabricarla a medida Rugosidades en superficie que reducen el riesgo de migración	Colocación mediante broncoscopio rígido Perfil ancho Posibilidad de dañar cuerdas vocales durante implantación
Hood	Hood Laboratories	Posibilidad de fabricarla a medida Facilidad de extracción	Colocación mediante broncoscopio rígido Dificultad de colocación (sobre todo la prótesis en forma Y) Riesgo de migración
Noppen	Reynders Medical Supplies	Menor riesgo de migración por su superficie en forma de sacacorchos	Colocación mediante broncoscopio rígido
Dinámica en Y	Rüsch AG	Su forma simula a la tráquea Menor acumulación de secreciones Menor riesgo de compresión y fractura	Dificultad de colocación
Polyflex	Rüsch AG	Menor perfil Buena radiopacidad Facilidad de colocación	Alto riesgo de complicaciones, sobre todo migración y obstrucción por moco

Cada stent se caracteriza por una serie de propiedades: soporte, flexibilidad y conformabilidad, perfil, fuerza radial, resistencia a la fatiga, radiopacidad, acortamiento y aposición a la pared del conducto (Kessel y Robertson, 2005; Laborda, 2008; Mauro y cols, 2008).

- Soporte: el soporte estructural o andamiaje (*scaffolding*) que el stent confiere a la estructura tubular donde está colocado, está directamente relacionado con el tamaño de la celda, que se contabiliza mediante el área de superficie sin soporte (USA, *unsupported surface area*).

- Flexibilidad y conformabilidad: la flexibilidad denota la capacidad de adaptación del stent plegado a trayectos tortuosos, sin doblarse. La conformabilidad expresa la misma idea pero con el stent abierto, la adaptación del stent a la forma del conducto sin deformarlo y a sus movimientos. Cuanto mayor sea, mejora la permeabilidad y la reepitelización. Estas propiedades dependen de la estructura de las celdas, así como del grosor de la malla metálica. Normalmente los stent auto-expandibles, presentan mayor conformabilidad.
- Perfil: es la medida del mismo una vez plegado e introducido en el interior de la vaina de liberación. El perfil del stent influye en la facilidad para introducirlo a través de lesiones estenóticas. Lo ideal es que el perfil del stent sea lo menor posible, de forma que sea más fácil atravesar la estenosis.
- Fuerza radial: mide la capacidad del stent para resistir el colapso bajo cargas de corta o larga duración, sin sufrir daño clínico significativo (>25% de reducción del diámetro inicial del stent). La mayoría de los stents balón-expandibles presentan mayor fuerza radial respecto a los autoexpandibles, sin embargo si los primeros se deforman, es de manera permanente al contrario que los autoexpandibles.
- Resistencia a la fatiga: se refiere al daño estructural progresivo que ocurre cuando el material está sujeto a cargas cíclicas. Es importante en aquellas localizaciones, donde el stent este sujeto a compresiones o deformaciones curvas repetidas. Esta propiedad tiene relación con el riesgo de fractura de los stent.
- Radiopacidad: evalúa la visibilidad del stent en fluoroscopia. Depende fundamentalmente del material de construcción del stent. El nitinol, una de las aleaciones metálicas más utilizadas en la fabricación de stents metálicos autoexpandibles, no cuenta con gran radiopacidad. Por ese motivo se incluyen marcas radiopacas de platino, oro o tantalio en sus extremos. La aleación CoCr es muy radiopaca, y el Elgiloy® es moderadamente radiopaco. Además, cuanto mayor sea el diámetro y la longitud del stent, mayor es la visibilidad.
- Acortamiento: es la longitud que el stent pierde al expandirse comparada con la que tenía estando comprimido. Depende del diseño del stent, la longitud y el diámetro final. Es una característica importante a tener en cuenta cuando el extremo de la lesión a tratar es crítico.
- Aposición a la pared: está relacionada con la superficie del stent que se encuentra en contacto con la pared del conducto. Es una propiedad de especial relevancia en los stents liberadores de droga.

Los stents metálicos se dividen en dos tipos: stents balón expandibles, que requieren balón de dilatación para alcanzar su diámetro final y stents autoexpandibles, que poseen memoria de forma predeterminada, de manera que adquieren su configuración al retirar la vaina liberadora del stent.

Los stents balón expandibles, en su mayoría fabricados con acero inoxidable, han de montarse en un balón de angioplastia e hincharse para su expansión. Posteriormente el balón se vacía, y se extrae el sistema, permaneciendo el stent abierto en la lesión. Al

requerir expansión con balón, se minimiza el riesgo de perforación, y la mayoría presenta una elevada fuerza radial. Por sus características estos stents se colocan en lugares protegidos del organismo, en lugares que no estén sometidos a grandes movimientos de forma que una compresión externa no pueda ocasionar la compresión y oclusión del stent. Una de las complicaciones que pueden surgir en el momento de su implantación, es la descolocación del stent respecto al balón, por lo que en el momento de hinchar el balón, el stent no queda homogéneamente desplegado.

Las principales prótesis balón-expandibles del mercado son: la prótesis de Palmaz (Johnson and Johnson Internacional System Co., Warren, NJ, EEUU) y la prótesis de Strecker (Boston Scientific Internacional, Watertown, MA, EEUU).



Figura 18. Stent Palmaz

El primer stent metálico que se usó fue el Palmaz (Figura 18), se trata de un stent de acero inoxidable y de diámetro variable según la expansión del balón que lo soporta. Las celdas presentan forma de diamante y se acortan en dependencia del diámetro final alcanzado. Se inserta fácilmente y es muy visible bajo rayos X por su buena radiopacidad. También posee buena fuerza radial, sin embargo la flexibilidad y conformabilidad son escasas. Presenta características plásticas, lo que significa que una vez colocada, puede deformarse por compresión externa (tos) y no vuelve a reexpandirse, obstruyendo parcialmente la luz, por eso, es preferible no utilizarlo en adultos, ya que la fuerza producida durante la tos puede comprimir el stent provocando una obstrucción. No se puede retirar y se han observado complicaciones asociadas a este tipo de stent como formación de granulomas, reestenosis por proliferación del tejido a través de la malla y hemorragias. En casos en los que se realiza una sobreexpansión del balón se pueden producir úlceras, perforaciones y fibrosis (Slonim y cols, 1998; Rafanan y Mehta, 2000; Zakaluzny y cols, 2003; Geller y cols, 2004; Lee y cols, 2010).

La prótesis de Strecker está formada por una malla de tantalio flexible, montada sobre un catéter-balón. Se puede colocar mediante un broncoscopio flexible o por técnicas intervencionistas bajo control fluoroscópico. La principal desventaja de este tipo de stent es la dificultad que presenta para retirarlo y, al igual que el anterior, la posible reobstrucción por crecimiento del tejido a través de la malla y formación de granulomas. No obstante, presenta mayor flexibilidad y capacidad de reexpansión que el Palmaz (Strecker y cols, 1990; Rafanan y Mehta, 2000; Lee y cols, 2010).

Los stents autoexpandibles no necesitan ningún mecanismo adicional para su expansión, sino que lo hacen por sí solos debido a la memoria de forma con la que

fueron fabricados (Figura 19). Los principales stents metálicos están fabricados en nitinol, cromo-cobalto, cobalto o en aleaciones de acero.

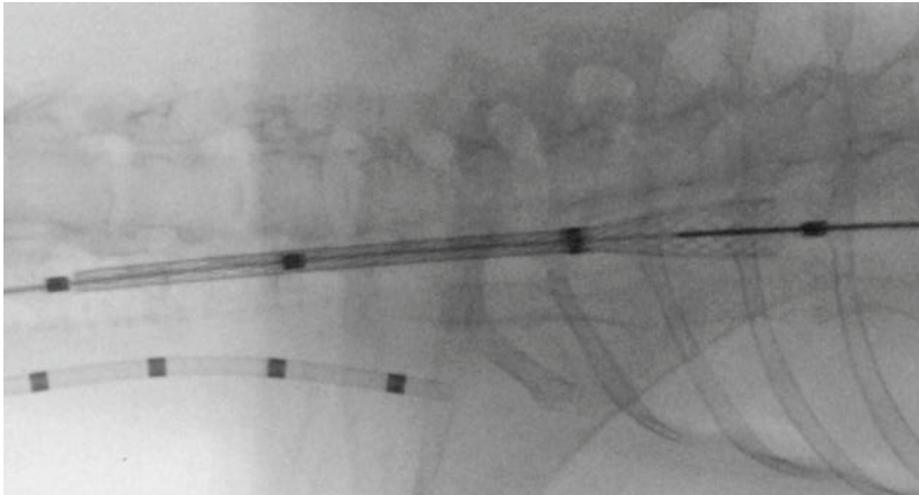


Figura 19. Imagen fluoroscópica de la liberación de un stent autoexpandible

El nitinol es una aleación de níquel y titanio que, a pesar de soportar importantes compresiones, puede retornar a su forma original debido al entrenamiento de forma. En su fabricación se establece el rango de temperatura de transformación (*transformation temperature range*, TTR), de forma que por debajo de esa temperatura el material se encuentra en fase de martensita y es maleable y deformable. Sin embargo, por encima de esa temperatura, el metal recupera la forma cristalina más termodinámicamente estable (fase de austenita), que es la forma memorizada para la cual se ha realizado el entrenamiento de forma. En stents de uso médico, se fija la temperatura superior del TTR a 27°C, estando el límite inferior a 25-50°C por debajo de ésta.

Los stents autoexpandibles se encuentran comprimidos en el interior de una vaina y se liberan en el lugar de la estenosis, manteniendo una tensión radial que abre la lesión. Dentro de este tipo se encuentran la prótesis de Gianturco Z stent (William Cook Europe, Bjaeverskov, Dinamarca), Wallstent (Boston Scientific, Natick, MA, EEUU) y Ultraflex (Boston Scientific, Boston, MA, EEUU).

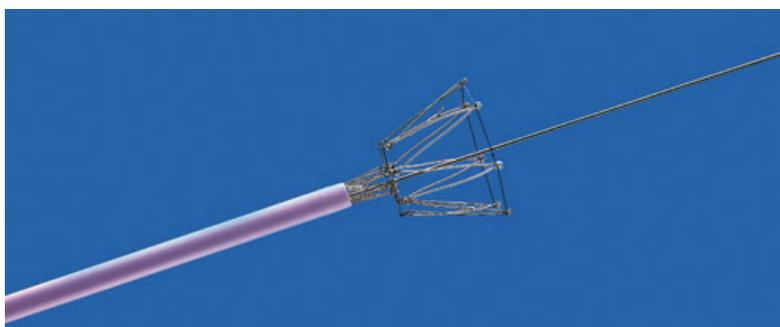


Figura 20. Gianturco Z stent

El stent Gianturco (Figura 20) está fabricado de acero inoxidable, compuesto por un alambre trenzado de este material, en forma de zig-zag, existiendo también un modelo recubierto. Hay disponibles diversas longitudes y grandes calibres. Se trata de una prótesis

de inserción sencilla con control fluoroscópico o broncoscopio flexible. Con gran opacidad, se fija firmemente a la vía aérea gracias a los ganchos de los extremos, por lo que no es recuperable. Puede producir perforación de la pared y lesión de las estructuras adyacentes como la arteria pulmonar, así como granulomas en los extremos. Se utiliza en Asia y Europa, pero no en EEUU (Maynar y cols, 1993; Rafanan y Mehta, 2000).

Uno de los stents autoexpandibles más utilizado es el Wallstent. Se trata de una malla metálica de filamentos de Elgiloy®, que comenzó usándose como prótesis vascular. Hoy en día existe una versión recubierta de poliuretano o silicona, con la que desaparece el problema de reobstrucción que ocurría con la prótesis inicial sin recubrir. Se puede colocar por vía endoscópica, contiene un catéter-guía flexible y existe en diversas longitudes y diámetros. La radiopacidad es algo menor que la de Palmaz, y los extremos son acampanados para ayudar al anclaje del stent. Además permite la reepitelización de la vía respiratoria.

A pesar de todas estas ventajas, y el menor índice de complicaciones que las Gianturco, este tipo de prótesis también presenta inconvenientes. La fuerza radial es baja, aunque mayor que el Ultraflex y la elección del tamaño adecuado es fundamental, ya que, debido al diseño de la prótesis, la longitud final depende del diámetro que adquiere al expandirse. Se pueden formar granulomas sobre todo en los extremos, y el tejido puede crecer a través de la malla si se usan prótesis sin recubrir, reobstruyendo así la vía aérea. Además, una vez colocada, su recuperación es complicada (Rafanan y Mehta, 2000; Zakaluzny y cols, 2003; Saito y Imamura, 2005; Lee y cols, 2010).

Dasgputa y cols. (1998) realizaron un estudio en el que implantaron 52 Wallstent no cubiertos en 37 pacientes, 20 con obstrucción maligna y 17 benigna. El 11% desarrolló obstrucción por granuloma, 2 de los pacientes sufrieron traqueítis por *Staphilococcus* y hubo que retirar el stent en un caso. Sin embargo no se detectó oclusión por moco ni migración del stent en ningún caso.

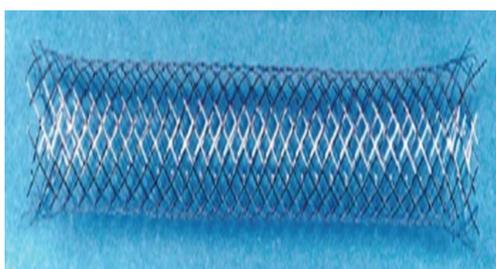


Figura 21. Wallstent

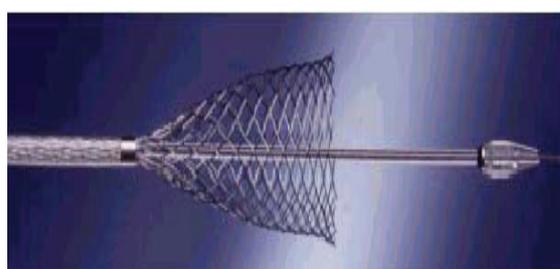


Figura 22. Liberación del Wallstent

El Ultraflex (Figura 23) es un stent autoexpandible de nitinol de uso específico para el tracto traqueobronquial. Existe una versión en la que el tercio central del stent está cubierto por un polímero, dejando descubiertos los extremos para su anclaje. Se trata de una prótesis útil en el tratamiento de estenosis malignas complejas, dada su excelente flexibilidad (mayor que el Wallstent), sencillez de implantación y biocompatibilidad. No obstante la experiencia en estenosis benignas es escasa.

Al igual que en el Wallstent, las principales complicaciones que pueden aparecer son la formación de tejido de granulación, aunque con menor probabilidad, y la dificultad de retirada. Asimismo, el riesgo de fractura por fatiga es alto, mayor que el Wallstent (Rafanan y Mehta, 2000; Zakaluzny y cols, 2003; Saito e Imamura, 2005; Lee y cols, 2010).

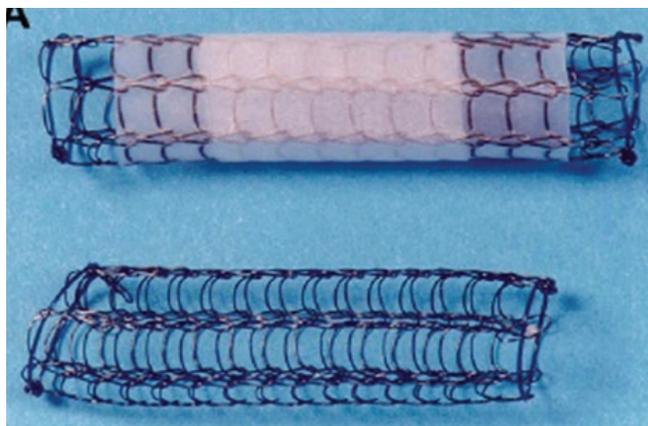


Figura 23. Ultraflex cubierto y desnudo

La Tabla 3 recoge las ventajas y desventajas de los tipos de stents metálicos citados anteriormente.

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de stents metálicos

Tipo	Casa comercial	Ventajas	Desventajas
Palmaz	Johnson & Johnson	Gran fuerza radial Gran radiopacidad Liberación muy controlada	Escasa flexibilidad No recuperable Complicaciones: granulomas, crecimiento tumoral entre malla y hemorragias
Strecker	Boston Scientific	Mayor flexibilidad y capacidad de reexpansión que el Palmaz	Dificultad de recuperación Posibilidad de crecimiento tumoral entre malla
Gianturco Z stent	William Cook Europe	Inserción sencilla con control fluoroscópico y broncoscópico flexible Gran opacidad Garfios de sujeción Muy buena radiopacidad	Riesgo de perforación de la pared No recuperable Granulomas en los extremos
Wallstent	Boston Scientific	Gran elasticidad Adaptabilidad a diversos calibres Introduccion de bajo calibre Hay cubiertos y no cubiertos	Acortamiento Poca fuerza radial Granulomas en los extremos Difícil recuperación Crecimiento tumoral intramalla
Ultraflex	Boston Scientific	Construido en nitinol Hay cubiertos y no cubiertos Elasticidad Compatible con RM	Liberación poco controlada Granulomas en los extremos (menor que Wallstent) No recuperable

Además de stents de silicona y metálicos recubiertos o no, se comercializan stents híbridos que intentan reunir las ventajas tanto de los stents de silicona como de los stents fijos. Una muestra son la prótesis de Orłowski (Rüsch AG, Kernen, Alemania), Novastent (Novadis, Saint Victoret, Francia) o el Alveolus Stent (Alveolus Inc, Charlotte, NC, EEUU) (Tabla 4).

Tabla 4. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de stents híbridos

Tipo	Casa comercial	Ventajas	Desventajas
Orłowski	Rüsch AG	Gran resistencia	Requiere broncoscopio rígido Poca experiencia clínica Estenosis requieren dilatación previa
Novastent	Novadis	Autoexpandible	Requiere broncoscopio rígido Poca experiencia clínica
Alveolus Stent	Alveolus Inc	Autoexpandible Implantación mediante broncoscopio flexible Recubrimiento hidrofílico para evitar acumulación de moco	Poca experiencia clínica

La prótesis de Orłowski es una prótesis de silicona con anillos metálicos, muy rígida y de poco uso. De hecho hay constancia de muy pocos casos clínicos. Es un stent sólido que permite que la vía aérea esté despejada, pero es de difícil inserción si no se lleva a cabo dilatación previa.

La prótesis Novastent es una combinación de silicona y metal. Está compuesta por una fina capa de silicona, recubierta por pequeños ganchos de nitinol. Se coloca a través de un broncoscopio rígido mediante un forceps especial. Dispone de bandas de silicona en los extremos para prevenir la migración (Wang y cols, 2004)

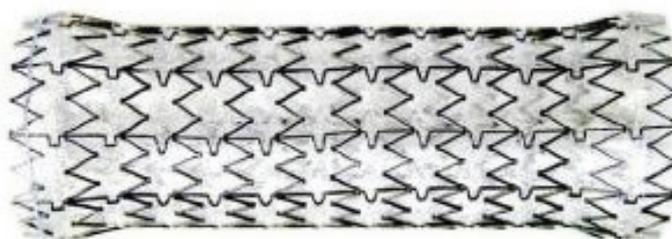


Figura 24. Alveolus Stent

El Alveolus (Figura 24) es un stent autoexpandible de nitinol, completamente recubierto de poliuretano. Se puede introducir a través del canal de trabajo de un broncoscopio flexible y liberar sin que se produzca acortamiento de la prótesis. Además tiene un sistema de medición que permite calcular el tamaño óptimo de stent a colocar y un recubrimiento hidrofílico en su interior para evitar la acumulación de moco (Rafanan y Mehta, 2000; Bolliger y cols, 2006; Lee y cols, 2010).

3.4.3. Qué tipo de stent utilizar: ¿plástico o metálico?

El uso de stents de silicona en el árbol traqueobronquial, principalmente el Dumon, está ampliamente extendido, sobre todo en Europa, debido fundamentalmente al intenso y pionero trabajo realizado por el Dr. Dumon en el Hospital Santa Margarita en Marsella, así como todos los seguidores de su escuela. Sin embargo, en Estados Unidos, hay neumólogos que emplean casi exclusivamente stents metálicos (Seijo y Ancochea, 2004).

A pesar del importante número de dispositivos en el mercado, no existe ninguno que reúna las suficientes condiciones de idoneidad que le designen como el stent ideal. El stent ideal para el árbol traqueobronquial debería reunir una serie de requisitos (Bolliger y cols, 2002; Seijo y Ancochea, 2004; Saito e Imamura, 2005; Chin y cols, 2008; Lee y cols, 2010):

- Biológicamente inerte, sin riesgo de formación de granulomas ni crecimiento tumoral
- Debe permitir mantener la función mucociliar para facilitar la movilización del moco
- Resistente a la infección microbiana
- Sistema de liberación sencillo, mediante broncoscopio flexible y anestesia local con sedación consciente
- Radiopaco, con mínimo acortamiento y con posibilidad de recolocación para una implantación precisa
- Gran diámetro interno por reducido grosor de la pared
- Bajo perfil
- Riesgo de migración nulo
- Fuerza radial uniforme en toda la longitud del stent, que permita mantener la permeabilidad pero no produzca demasiada presión en la mucosa, ni alteración de las estructuras adyacentes por erosión o isquemia
- Resistente a la compresión una vez liberado
- Recuperable para permitir la retirada de la prótesis siempre que se produzca alguna complicación, siendo de suma importancia en estenosis benignas
- Alta flexibilidad y conformabilidad, con gran resistencia a la fatiga, de manera que sea un stent dinámico capaz de adaptarse al constante movimiento de la tráquea sin riesgo de fractura
- No debe obstruir la salida de otras vías respiratorias
- Disponibles en diferentes tamaños para adecuarse a las dimensiones de la tráquea del paciente. La longitud debe exceder los márgenes de la estenosis y el diámetro externo debe ser ligeramente superior al diámetro normal de la vía aérea
- Coste económico reducido

Es importante que la prótesis que se implante sea biocompatible y produzca la menor reacción inflamatoria posible. La reacción tisular frente a los stent metálicos es mayor porque son más rígidos e irritan más la pared traqueal, sobre todo en los extremos del

stent. Cuanto mayor sea su rigidez y longitud, así como más cerca estén de la glotis, más reactividad provocan (Zakaluzny y cols, 2003; Shin, 2010). Por lo tanto, la formación de granulomas es una de sus grandes desventajas (14,6% en estenosis benignas, según Saad y cols, 2003).

Además, el tejido de granulación es un medio de cultivo para bacterias como *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, pudiendo producirse infecciones traqueales en el 38,4% de los casos (Jacobs y cols, 2000; Mostafa y Dessouky, 2008).

Es esencial, sobre todo en el caso de obstrucciones malignas, evitar reestenosis por sobrecrecimiento tumoral. Las células tumorales no pueden atravesar la pared de un stent de silicona, sin embargo, pueden penetrar a través de las celdas del stent metálico, lo que ocurre en el 21-23% de los casos tratados con stent metálico no cubierto. Para evitar este problema existen stents metálicos cubiertos, pero en esos casos pueden obstruirse por secreciones al verse alterado el aclaramiento mucociliar. Esta complicación es frecuente y se ha descrito en el 20-38% de los casos de estenosis malignas tratadas con stent metálicos cubiertos, frente al 9% observado en los casos tratados con stents metálicos sin cubrir y el 11% con este mismo tipo de stent en estenosis post-trasplante (Monnier y cols, 1996; Gottlieb y cols, 2009; Shin, 2010).

La tráquea es una estructura dinámica, por tanto el stent ideal debería adoptar un comportamiento semejante a ésta. El problema de los stents metálicos es que el constante movimiento traqueal puede acabar provocando fracturas de las prótesis por fatiga (15% en estenosis benignas). En cambio, los stents de silicona aguantan tras más de un año de la implantación (Vergnon y cols, 2000; Zakaluzny y cols, 2003; Shin, 2010).

Además de adaptarse al dinamismo de la tráquea, el stent implantado debe mantenerse en su posición original sin migrar. Esta es una de las complicaciones que se dan con mayor frecuencia en las prótesis de silicona, apareciendo del 10 al 19% de las ocasiones. Sin embargo, el riesgo de migración de los stents metálicos es mínimo porque se ajustan a la pared traqueal (2% en estenosis benignas y 0% en malignas), aunque aumenta en el caso de los stents metálicos cubiertos (12-17%) (Vergnon y cols, 2000; Gottlieb y cols, 2009; Shin, 2010).

La posibilidad de extracción del stent es una cualidad mucho más destacada en los stents de silicona que en los metálicos, ya que los metálicos se adhieren a la pared, quedando inmersos en ella tras pocas semanas. La retirada del stent es más importante en estenosis benignas, ya que ofrece la oportunidad de eliminar la prótesis una vez resuelto el problema. Pero los beneficios de la posibilidad de retirada abarcan más aspectos, porque además en ocasiones es necesario recolocar la prótesis por una inadecuada posición, o extraerla por una mala elección del tamaño. Igualmente, no en todos los pacientes, la colocación de un stent supone un beneficio (Jacobs y cols, 2000).

No obstante existen estudios (Fruchter y cols, 2010) en los que se refiere que la extracción de los stents metálicos es efectiva y segura, usando un broncoscopio flexible, con sedación consciente, sin que se observaran diferencias significativas en el éxito del procedimiento en función del tiempo transcurrido desde la implantación. Según Noppen

y cols. (2005), la recuperación de los stents metálicos cubiertos es segura y efectiva, sin ocasionar secuelas en manos de un experto.

Asimismo, los stents de silicona son mucho más económicos que los metálicos.

Finalmente, la inserción del stent ideal debería ser lo más sencilla y rápida posible. Tanto la inserción con guía fluoroscópica como broncoscópica es segura y sencilla. No obstante la guía fluoroscópica permite calcular de forma exacta la longitud de la lesión (Hautmann y cols, 2000; Seijo y Ancochea, 2004; Saito y Imamura, 2005; Dutau, 2011).

En la siguiente tabla (Tabla 5) se resumen las características de los diferentes tipos de prótesis traqueales, que habría que considerar a la hora de elegir la más adecuada.

Tabla 5. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de prótesis traqueales

	Prótesis plástica	Prótesis metálica autoexpandible	
Ventajas	Posibilidad de extracción	Difícilmente extraíble	Inconvenientes
	No se produce obstrucción por crecimiento intrastent	Posibilidad de obstrucción por crecimiento intrastent	
	Baja reactividad de la pared traqueal	Elevado riesgo de formación de granuloma	
	Bajo riesgo de fractura	Posibilidad de fractura por fatiga	
Inconvenientes	Alto riesgo de migración	Bajo riesgo de migración	Ventajas
	Inserción mediante broncoscopio rígido y anestesia general	Inserción mediante broncoscopio flexible y/o fluoroscopio y anestesia local	
	Mayor grosor de pared del stent y menor diámetro interno	Menor grosor de pared del stent y mayor diámetro interno	
	No reepitelización	Reepitelización	
	Alteración de la función mucociliar y posibilidad de obstrucción por secreciones	No alteración de la función mucociliar y no se produce obstrucción por secreciones	
	No adaptable a conformaciones tortuosas	Adaptable a conformaciones tortuosas	
	No radiopaco	Radiopaco	
	Puede obstruir los orificios bronquiales	No obstruye los orificios bronquiales	

3.4.4. Indicaciones para el uso de stents

El manejo de un paciente con estenosis traqueal es complejo y ha de ser evaluado de forma individualizada para elegir en cada caso el tratamiento más adecuado.

La utilización de prótesis en la vía aérea ha facilitado el manejo de diferentes situaciones clínicas en las cuales mantener la permeabilidad de la vía aérea es el objetivo principal, ya sea mediante el uso de stents por sí solos como en combinación con otras técnicas (véase Figura 11 en el Apartado 3.3.3) (Philips, 1998; Ernst y cols, 2004; Saji y cols, 2010).

El correcto uso de los stents en la vía aérea es útil tanto en el tratamiento de lesiones malignas como en benignas. Sin embargo, las complicaciones derivadas de su uso ocurren con más frecuencia cuando se trata de estenosis benignas. A pesar de que los resultados a corto plazo son favorables, hay un alto riesgo de complicaciones a largo plazo. Por eso, en este tipo de estenosis es recomendable no recurrir a la implantación de un stent como primera opción, sino sólo cuando otras alternativas son desestimadas (Zakaluzny y cols, 2003; Gottlieb y cols, 2009).

Las principales indicaciones de stent traqueal (Colt y Dumon, 1995; Bolliger y cols, 2002; Chin y cols, 2008; Lee y cols, 2009 b; Lee y cols, 2010; Shin, 2010; Fayoux y cols, 2011) son las citadas en la siguiente tabla (Tabla 6).

Tabla 6. Indicaciones para la implantación de stents en la vía aérea

Estenosis malignas
<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción maligna con compresión extrínseca sin ninguna otra posibilidad de tratamiento- Obstrucción maligna a pesar de resección broncoscópica y dilatación- Obstrucción maligna en pacientes con radiación externa- Obstrucción maligna con pérdida del soporte cartilaginoso
Estenosis benignas
<ul style="list-style-type: none">- Estenosis post-intubación- Estenosis benigna en pacientes no candidatos a cirugía- Estenosis benigna tras fallo de la resección o dilatación- Estenosis por inflamación o infección a espera de que el tratamiento médico funcione- Estenosis cicatricial tras trasplante pulmonar, ya que estos pacientes no son candidatos a una segunda intervención quirúrgica- Traqueomalacia extensa o localizada- Fístula entre tráquea y esófago, mediastino o pleura- Alivio de neumonía post-obstructiva para mejor estadiaje del cáncer o en pacientes sépticos para permitir su inclusión en protocolos de quimioterapia- Como prevención de la compresión traqueal cuando hay indicación de stent en esófago, puede colocarse en vía aérea, reduciendo así el riesgo de migración de ambos

Las indicaciones de la implantación de stents metálicos traqueales están todavía por definir. Sin embargo, son una alternativa rápida y sencilla que restablece la permeabilidad de la vía aérea inmediatamente (Mroz y cols, 2008).

El uso de este tipo de stents está indicado en estenosis malignas, con síntomas clínicos manifiestos y ausencia de reacción inflamatoria, ya que sola o asociada a otros procedimientos broncoscópicos, supone un tratamiento paliativo para pacientes con lesiones inoperables, ofreciendo la posibilidad de administrar una terapia adyuvante como radioterapia o quimioterapia (Bodhey y cols, 2007; Kim y cols, 2009; Gaafar y cols, 2011).

La literatura médica, de forma generalizada, no aconseja la implantación de stents metálicos en lesiones benignas por la dificultad de retirada y el elevado riesgo de complicaciones, como las que reseña Gaissert y cols. (2003). Los stents metálicos autoexpandibles pueden prolongar el daño al provocar estenosis subglóticas y fístulas traqueoesofágicas en estenosis inflamatorias.

En el estudio de Saad y cols. (2003), utilizando stents metálicos en lesiones benignas se produjeron complicaciones en el 53,7% de los casos; de éstas, el 15,9% se atribuyeron a infección, el 14,6% a la formación de tejido de granulación y el 4,7% a la migración del stent tras 330 días de seguimiento. En el estudio de Chin y cols. (2008), el 83 % de los pacientes con lesión benigna traqueal fueron tratados satisfactoriamente con stent metálico. No obstante, el 9 % sufrieron complicaciones en menos de 24 horas, y el 77% a largo plazo. En el 12,2% se produjo migración del stent, fractura en el 19,5%, en el 57% formación de granulomas, siendo obstructivos en un 24,4% de las ocasiones. Dooms y cols. (2009) trataron lesiones benignas utilizando stents metálicos cubiertos, y observaron un 75% de complicaciones a corto plazo: 65% migración, 15% fractura y 10% granulomas, por lo que los autores del estudio abandonaron el uso de este tipo de stents.

Madden y cols. (2006) realizaron un estudio de 31 pacientes con estenosis benignas tratados con stents metálicos, en el que encontraron complicaciones en un 48% de los casos, entre las que se encuentran la formación de tejido de granulación, halitosis, aparición de tapones de moco, fatiga del stent o migración del mismo. De manera que sólo aconsejan el uso de stents metálicos en estenosis benignas cuando los pacientes no son buenos candidatos quirúrgicos. De la misma manera, de Gregorio y cols. (1997) aconsejan el tratamiento de las estenosis benignas mediante stents metálicos, cuando los pacientes no puedan ser sometidos a cirugía y fracasen otros procedimientos terapéuticos alternativos, al igual que Chan y cols. (2008).

No obstante, hay autores incluyen las estenosis traqueales benignas como indicación de stent metálico. En un estudio realizado por Thornton y cols. (2006) se acepta su uso tras emplearlos en 40 pacientes con estenosis benignas. El éxito inicial tras el tratamiento fue alcanzado en todos los pacientes. La reducción de la permeabilidad fue más rápida durante el primer año, llegando al 60%; pero esta reducción se ralentizó, de manera que el 46% de los casos tratados mantenían la permeabilidad de la vía aérea a los 6,8 años. Eisner y cols. (1999) realizaron un estudio en una serie de 9 pacientes con estenosis benignas en el que se comprobó la mejoría de los valores espirométricos tras la implantación, y por tanto la eficacia de este tipo de stents. Sin embargo se hace referencia a que estos resultados han sido valorados a corto plazo, de manera que habría que llevar a cabo otros estudios a largo plazo para evaluar su efectividad.

Algunos autores (de Gregorio, 2003) establecen las indicaciones de stent metálico en las siguientes situaciones clínicas (Tabla 7).

Tabla 7. Indicaciones de la implantación de stents metálicos en tráquea

Lesiones tumorales malignas sin indicación quirúrgica
<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción o estenosis de la vía aérea por crecimiento endoluminal- Compresión extrínseca por tumor a adenopatías- Fístula traqueoesofágica o traqueobronquial
Lesiones benignas
<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción o estenosis traqueobronquial en pacientes no candidatos para cirugía y en los que no hay indicación para prótesis plásticas- Fístula traqueoesofágica- Traqueomalacia localizada o extensa

Si la estenosis de la vía aérea se produce por una compresión externa de un vaso, la implantación de un stent está contraindicada por el riesgo de erosión, hemorragia y muerte (Chin y cols, 2008).

3.4.5. Stents en investigación

Dado que todavía no se ha conseguido obtener un stent que cumpla todos los requisitos necesarios para un buen funcionamiento en el tratamiento de las estenosis traqueales, es indispensable seguir investigando en el futuro.

Una de las líneas de investigación está encaminada a conseguir stents bioabsorbibles, fabricados con ácido poli-l-láctico (PLLA). No obstante, el principal inconveniente de este tipo de stents es que una vez absorbido ya no mantienen el soporte traqueal. Sin embargo podrían ser de gran utilidad en el tratamiento de estenosis traqueales en niños, porque al crecer, el tamaño de la tráquea se incrementa, modificándose las dimensiones del stent que necesitan. Los estudios realizados con este tipo de stents en el territorio vascular revelan menor engrosamiento neointimal, y menor respuesta trombótica e inflamatoria. Se están realizando estudios experimentales a nivel traqueobronquial en animales, con diferentes materiales bioabsorbibles que parecen estar obteniendo resultados positivos (Saito y Imamura, 2005; Hara y cols, 2006; Liu y cols, 2011; Novotny y cols, 2011).

3.5. Stents liberadores de droga (DES)

Los stents liberadores de droga o DES (*drug eluting stents*) son prótesis especializadas capaces de liberar fármacos de manera controlada para provocar el efecto deseado de forma localizada.

El stent constituye una plataforma o reservorio ideal para la liberación local del fármaco, proporcionando un contacto uniforme con la pared, para producir una distribución homogénea y equitativa del fármaco a lo largo de la lesión. La droga es incorporada en un polímero, o es aplicada directamente en la superficie del stent. Su liberación localizada

permite una acción precisa en el sitio de la lesión y el mantenimiento de niveles terapéuticos (Burt y Hunter, 2006; Qian y cols, 2008).

Este tipo de stents surgieron por la necesidad de prevenir una complicación muy frecuente tras la implantación de stents vasculares. Aunque la implantación de stents es la principal alternativa terapéutica para la aterosclerosis o enfermedad coronaria, muchos pacientes desarrollan una reacción inflamatoria agresiva que resulta en hiperplasia neointimal y reestenosis del stent, como respuesta al estiramiento de la pared vascular durante la angioplastia, la alteración de la placa de ateroma, el daño producido por el balón y el stent sobre la pared, así como por la respuesta del organismo al cuerpo extraño implantado. De esta forma, el 15-20% de los pacientes con lesiones simples de coronaria y el 30-60% de los pacientes con lesiones complejas, tratados con stents metálicos desnudos, desarrollan reestenosis (Fattori y Piva, 2003; Hunter, 2006).

Por este motivo, se desarrollaron los stents liberadores de droga. Surgieron como fruto de la investigación multidisciplinar de ingenieros especialistas en biomateriales, farmacólogos y clínicos. Se estudió la fisiopatología de la reestenosis, para poder elegir los fármacos y el mecanismo de liberación más adecuados (Burt y Hunter, 2006).

Se han empleado diferentes tipos de fármacos: inmunosupresores, antiproliferativos, antiinflamatorios, antitrombóticos y estimulantes de la cicatrización. Algunos de estos fármacos son: rapamicina, paclitaxel, tacrolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, dexametasona, tranilast, batimastat, ácido micofenólico, actinomicina D, estrógenos, ciclosporina, angiopeptina, C-myc antisentido y óxido nítrico (Sousa y cols, 2003 a)

Los primeros stents liberadores de droga comercializados fueron liberadores de sirolimus (Cypher®, Cordis, Johnson and Johnson Internacional System Co., Warren, NJ, EEUU) y de paclitaxel (Taxus®, Boston Scientific Internacional, Watertown, MA, EEUU); ambos agentes inmunosupresores y antiproliferativos, pero con diferente mecanismo de acción.

El sirolimus es un antibiótico macrólido con acción antifúngica e inmunosupresora que es producido por *Streptomyces hyroscopicus*. Se une a la inmunofilina FKBP-12 (*FK Binding Protein* tipo 12) e inhibe la proteína mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), reguladora de la síntesis de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular de manera que queda detenido en G₀/G₁ (Sousa y cols, 2003 a; Parry y cols, 2005; Hara y cols, 2006).

El paclitaxel es un producto natural obtenido por primera vez en 1967, extraído originariamente del Tejo del Pacífico (*Taxus brevifolio*), por un proceso semisintético. Se trata de un fármaco antiproliferativo con potente acción antitumoral ya que interrumpe la división celular, y se comporta como un potente inhibidor de la replicación de las células por acción a nivel de los microtúbulos. Actúa uniéndose a las subunidades de betatubulina, dando lugar a la formación de microtúbulos no funcionales. Ejerce su acción formando microtúbulos numerosos, descentralizados y desorganizados, interrumpiendo el ciclo celular en G₂/M y por tanto la proliferación celular (Figura 25). Además inhibe la migración de las células musculares lisas, la activación de las citoquinas, la angiogénesis, promueve la apoptosis y reduce la agregación plaquetaria. Se trata de un fármaco con estrecho margen entre dosis terapéutica y tóxica, por lo que es esencial una correcta dosificación (Sousa y cols, 2003 b; Rowinsky y Donehower, 1995; Gurm y cols, 2008; Hara y cols, 2006).

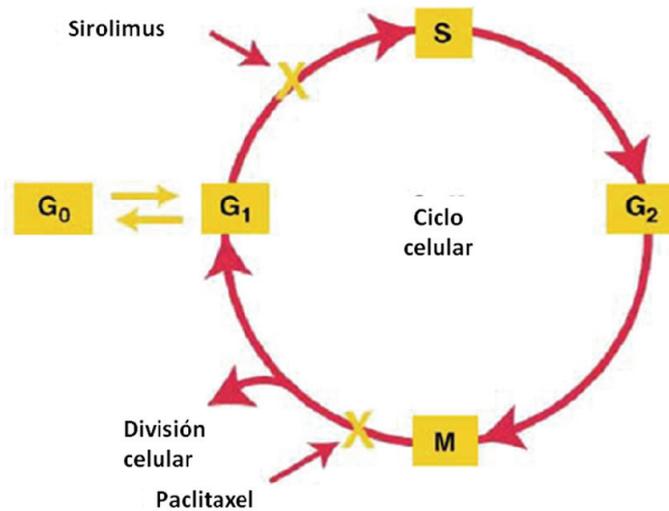


Figura 25. Ciclo celular. Fase de actuación del sirolimus y del paclitaxel

Por lo tanto, ambos fármacos inhiben la proliferación de células musculares lisas, así como de células endoteliales. Sin embargo, sólo el paclitaxel inhibe la migración de estas células a baja concentración (nM). Además, éste induce la apoptosis celular a bajas concentraciones, mientras que no ocurre así con el sirolimus. El sirolimus reduce la hiperplasia neointimal mediante un mecanismo citostático, mientras que el paclitaxel produce la apoptosis celular (Parry y cols, 2005).

La liberación localizada del fármaco a partir del stent presenta ventajas porque es liberado en el lugar de acción preciso. La concentración local del fármaco es máxima, mientras que el nivel sistémico es mínimo, por lo tanto con reducido riesgo de toxicidad sistémica.

El mecanismo de liberación de la droga ha de ser controlado y predecible. Para ello, se han desarrollado diferentes mecanismos para recubrir los stents (Figura 26).

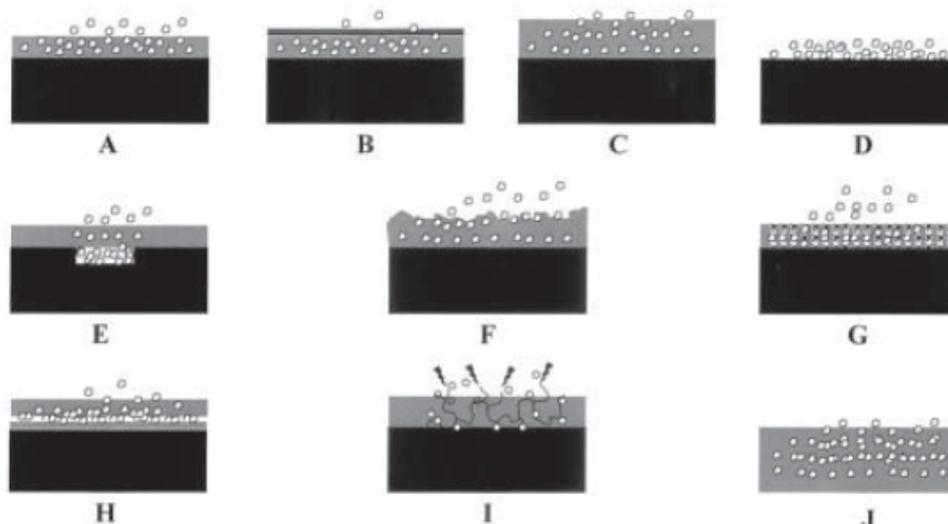


Figura 26. Diferentes mecanismos de liberación del fármaco. A. Unión droga-polímero, liberación por difusión. B. Difusión con recubrimiento adicional de polímero. C. Liberación por hinchado del polímero. D. Liberación sin polímero mediador. E. Droga cargada en reservorios intrastent. F. Liberación por erosión del polímero. G. Droga cargada en nanoporos del polímero. H. Droga cargada entre capas del recubrimiento. I. Liberación del fármaco por hidrólisis o acción enzimática. J. Polímero biodegradable (Sousa y cols, 2003 a).

Algunos fármacos como el paclitaxel pueden estar cargados directamente sobre la superficie metálica, pero la mayoría necesitan un polímero mediador para retener el fármaco durante la implantación del stent y modular su liberación. Ésta se puede producir por medios físicos: difusión de las moléculas de fármaco a través de la lámina de polímero, por disolución o degradación de la matriz de polímero, por presión osmótica o mediante intercambio iónico en fármacos cargados. De esta manera la liberación de la droga está controlada por el propio sistema. La liberación mediante medios químicos está basada en la ruptura de los enlaces covalentes que unen las moléculas de droga con el polímero mediante degradación química o enzimática. Para conseguir la unión de la droga al polímero es necesario modificarla químicamente, por ese motivo los más empleados han sido los medios físicos (Acharya y Park, 2006).

El polímero debe ser una sustancia biológicamente inerte y preservar las características del stent. Existen distintos tipos de polímeros: sintéticos, biológicos e inorgánicos (Sousa y cols, 2003 a).

No obstante, en ocasiones se han producido complicaciones como inflamación y trombosis, por respuesta del organismo a ciertos polímeros. Los polímeros tienen que resistir una importante expansión durante la liberación del stent y constantes movimientos, pudiendo liberar partículas dañinas y provocar irritación de la pared. Por eso, se han desarrollado stents liberadores de droga con polímeros biodegradables o sin polímero mediador (Acharya y Park, 2006; Hara y cols, 2006; Hunter, 2006; Sastry y Morice, 2010).

Existen condiciones de idealidad también para el stent liberador de droga, y de este modo el stent liberador de droga ideal debería tener la mayor superficie posible, con huecos mínimos entre las celdas y sufrir mínima deformación tras la liberación. El problema de la morfología de los stents es que su diseño de celdillas hace que la distribución del fármaco no sea uniforme, las zonas cercanas al metal van a recibir mayor concentración que las distantes y además parte del fármaco termina en el torrente circulatorio porque no está en contacto directo con la pared (superficie interior y lateral del alambre). Además el grado de apertura de las celdillas en stents con diseño de celda abierta, varía en función de la curvatura del stent, recibiendo mayor dosis de fármaco en las zonas en contacto con la curvatura menor por estar las celdillas más cerradas, y al contrario en la curvatura mayor (Sousa y cols, 2003 a; Acharya y Park, 2006; Hara y cols, 2006).

La distribución del fármaco no sólo depende de las características del stent, también depende de las características físico-químicas del fármaco, así como de las fuerzas de transporte. Las drogas hidrofóbicas experimentan mayor distribución en la pared arterial que las hidrofílicas. Además depende de la capacidad de difusión, el flujo sanguíneo, la estructura de la pared o las proteínas de unión (Hwang y Edelman, 2001; Yang y Burt, 2006).

Actualmente, en el mercado existen algunos modelos comercializados para uso vascular, liberadores de diferentes fármacos, como por ejemplo el Taxus® Liberté® Paclitaxel-eluting Coronary Stent System (Boston Scientific Internacional, Watertown, MA, EEUU), Promus® Everolimus-Eluting Coronary Stent System (Boston Scientific Internacional, Watertown, MA, EEUU), Xience V Everolimus Coronary Stent System (Abbott Vascular, Illinois, EEUU), CYPHER® sirolimus-eluting coronary stent (Cordis, Johnson and Johnson Internacional

System Co., Warren, NJ, EEUU) o el Zilver®PTX™ Drug-Eluting Stent (Cook Medical, Bloomington, Indiana, EEUU).

El Taxus® Liberté® Paclitaxel-eluting Coronary Stent System (Figura 27) es un stent liberador de paclitaxel de excelentes resultados. La geometría uniforme de la prótesis proporciona una cobertura neointimal uniforme, además la reducción del grosor de la malla y la mejora del sistema de liberación del stent favorecen la correcta colocación en la zona afectada. El diseño de celdas se ha realizado de forma que se produzca una cobertura homogénea, que evite zonas con menor concentración de droga. La seguridad y eficacia del paclitaxel está avalada por el rigor del programa pre-clínico y clínico del Taxus.



Figura 27. Taxus® Liberté® Paclitaxel-eluting Coronary Stent System

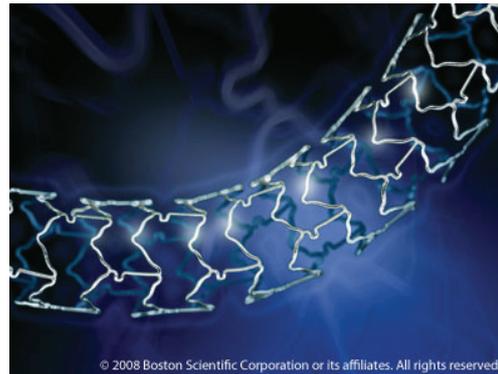


Figura 28. Promus® Everolimus-Eluting Coronary Stent System

El Promus® Everolimus-Eluting Coronary Stent System (Figura 28) se trata de un stent liberador de everolimus, vehiculizado por un polímero fluorado que permite una liberación del mismo con mejores resultados. El 100% del fármaco es liberado en 120 días. Es el mismo stent que el Xience V Everolimus Coronary Stent System pero de diferente casa comercial.

El Cypher® sirolimus-eluting coronary stent (Figura 29) es un stent de uso coronario liberador de sirolimus. El fármaco es liberado durante 90 días, reduciendo el riesgo de reestenosis coronaria en un 70% frente a los stents desnudos (Sousa y cols, 2003 a).

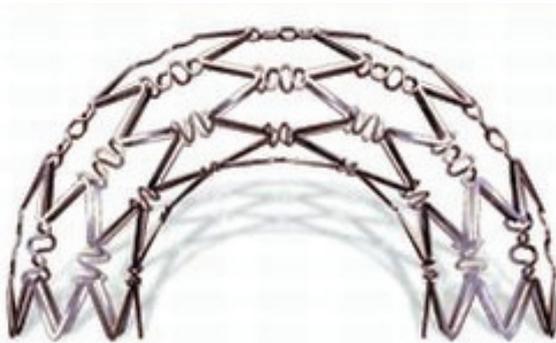


Figura 29. Cypher® sirolimus-eluting coronary stent

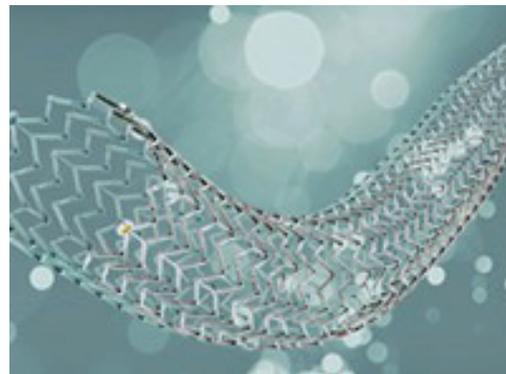


Figura 30. Zilver® PTX™ Drug-Eluting Stent

El Zilver® PTX™ Drug-Eluting Stent (Figura 30) es un stent autoexpandible de nitinol de aplicación vascular periférica. La novedad que aporta este stent liberador de droga frente a los anteriores, es que el fármaco no está unido al stent por medio de un polímero, sino que

está adherido al metal sin necesidad de un polímero de soporte, a una dosis de 3 µg/mm². Esta característica reduce el riesgo de complicaciones derivadas de las imperfecciones de la superficie de los stents (émbolos, inflamación o trombosis). Además al tratarse de un fármaco hidrofóbico su lavado es mínimo, uniéndose a la pared arterial dada su lipofilicidad (Bosiers y cols, 2010; Zeller y cols, 2010; Dake y cols, 2011).

Los resultados obtenidos tras el uso de stents liberadores de fármacos en territorio vascular han sido positivos, reduciéndose la reestenosis y las reintervenciones de 3 a 4 veces (Di Lorenzo y cols, 2009; Bajaj y Garratt, 2010).

Asimismo, se han realizado pruebas en modelos animales para valorar los stent liberadores de paclitaxel. Dake y cols realizaron un estudio con 18 cerdos, para evaluar el Zilver PTX Drug-Eluting Stent (Cook Medical, Bloomington, Indiana, EEUU) a nivel arterial. El 95% del paclitaxel fue liberado en las primeras 24 horas. El paclitaxel se mantuvo en la pared arterial durante 56 días, de forma que a día 14 había un 20% del nivel máximo alcanzado. El paclitaxel distribuido de forma regional o sistémica fue mínimo, siendo indetectable en plasma a las 10 horas. Ni la necropsia, ni la hematología ni la bioquímica sérica revelaron efectos adversos de los stents, y a los 3 meses se produjo una curación completa del vaso tanto en el Zilver PTX como en el grupo control (Dake y cols, 2011).

También se observaron resultados positivos en un estudio llevado a cabo por Buszman y cols. (2010) en arteria coronaria porcina, en el que compararon la respuesta provocada por tres tipos de stents: metálico desnudo, biodegradable y biodegradable liberador de paclitaxel.

Drachman y cols. (2000) tras la comparación de dos tipos de stents: de acero y de acero cubierto con polímero y paclitaxel implantados en arteria ilíaca de conejo, concluyeron que el stent liberador de droga abolía la hiperplasia neointimal durante meses tras la implantación del stent, incluso después de la completa liberación del fármaco.

En el territorio no vascular existen pocas reseñas en la literatura médica. Existen estudios en animal de experimentación en los que emplearon stents liberadores de droga en estas localizaciones.

Jeon y cols. (2009) realizaron un estudio en 14 perros. A la mitad les implantaron un stent liberador de droga en el esófago y al resto un stent sin droga, realizando exámenes endoscópicos hasta 8 semanas post-implante. En el primer grupo se observó una ligera reacción tisular y facilidad para separarlo de la pared esofágica. Sin embargo, en el segundo hubo reacción e hiperplasia tisular.

Se llevó a cabo un estudio en el Guy's Hospital de Londres, en 21 pacientes con adenocarcinoma de esófago irresecable. Se implantaron stents metálicos Strecker, siendo en 11 de los pacientes, stents cubiertos con etileno vinil acetato y paclitaxel 33%. El tiempo de supervivencia fue menor a 1 año. Sólo 1 de los 11 pacientes a los que se les implantó stent recubierto de droga requirió ablación con laser y dilatación durante ese tiempo, mientras que fue necesaria en 3 de los 10 pacientes a los que se les implantó un stent sin droga. Aunque el estudio no prueba que los stents liberadores de droga sean efectivos en la prevención del sobrecrecimiento tumoral, fue útil para evaluar la ausencia de complicaciones como úlceras, estenosis o fístulas. Si bien es verdad que cada localización

susceptible de ser implantado un stent liberador de droga, requiere de un estudio minucioso e individualizado porque presenta diferentes condiciones y características (Manifold y cols, 1998, citado por Machan, 2006).

Liatsikos y cols. (2006) llevaron a cabo una serie de 10 animales para comprobar la respuesta al implantar un stent liberador de paclitaxel a nivel ureteral. Emplearon 10 cerdos, y colocaron aleatoriamente 10 stents liberadores de droga y 10 stents sin droga, de manera que se liberó un stent en cada uréter. Se observó que los stents liberadores de paclitaxel minimizaron la hiperplasia del urotelio así como el crecimiento intraluminal a lo largo del segmento tratado, obteniendo mejores resultados que en el caso de los stents sin fármaco. En otro estudio similar, Kallidonis y cols. (2011) emplearon stents liberadores de zotarolimus para valorar la efectividad en uréteres de 10 cerdos y 6 conejos, comparados con stents metálicos desnudos. En ambas especies se observó menor reacción hiperplásica en los casos en los que se implantó stent liberador de zotarolimus, mientras que la inflamación fue similar en ambos tipos de stent.

En humanos todavía no se han aplicado stents liberadores de paclitaxel a este nivel. Sin embargo se han empleado otros fármacos con como el ketorolac (antiinflamatorio no esteroide). Se valoró su eficacia un estudio doble ciego en 276 pacientes, en los que no se observaron diferencias significativas en los resultados, pero sí una tendencia a la reducción de la necesidad de administrar analgésicos sobre todo en los varones, apuntando la necesidad de continuar estudiando la administración de otras dosis u otras drogas (Krambeck y cols, 2010). Además, se hace referencia a la posibilidad de utilizar stents liberadores de otros tipos de fármacos que permitan inhibir la adhesión bacteriana, la formación de biofilms y la inflamación (Chew y Lange, 2009).

También se valoró la eficacia de los stent liberadores de paclitaxel en uretra. Para ello, Shin y cols. (2005 b) implantaron 40 stents cubiertos de poliuretano, la mitad con fármaco y otra la mitad sin fármaco en 20 perros (2 stents en cada uretra), sacrificándolos a las 4 y 8 semanas y valorando la uretrografía retrógrada y los hallazgos histológicos. Se concluyó que la liberación local de fármaco redujo la hiperplasia tisular secundaria a la implantación del stent. Además, se han realizado estudios con otros fármacos. A nivel uretral en conejos se estudió el efecto de indometacina, dexametasona y ciprofloxacina liberados a partir de stents biodegradables (Kotsar y cols, 2009). Karatas y cols. (2010) apuntan la idea de emplear stents liberadores de tacrolimus, un citostático con efecto inmunosupresor y antiinflamatorio, con el objetivo de prevenir la reestenosis.

Para comprobar la eficacia en la prevención de obstrucción de los stents liberadores de paclitaxel a nivel biliar, Lee y cols. (2009 a) implantaron 6 stents liberadores de paclitaxel en la vía biliar de 6 perros y 5 stents sin droga en la vía biliar de 5 perros. Tras 6 semanas fueron sacrificados para realizar la valoración de la pieza anatómica. En el 50% de los animales del grupo al que se colocó el stent liberador de droga se observó hiperplasia de la mucosa, mientras que no apareció en ninguno de los del grupo control. En este mismo trabajo se menciona la importancia de elegir correctamente la dosificación de la droga para evitar el daño de la mucosa biliar, siendo en este caso 20% (wt/vol) de paclitaxel (Lee y cols, 2009).

En un estudio realizado previamente por Lee y cols. (2005) se emplearon dos cerdos para valorar la respuesta de la vía biliar a tres concentraciones diferentes de paclitaxel (0, 10 y

20% wt/v) vehiculizadas mediante stents metálicos cubiertos de poliuretano liberadores del fármaco. Se implantó un stent de cada tipo en cada animal, para hacer un examen histológico 4 semanas después. El stent con 10% de paclitaxel obtuvo mejores resultados que el de mayor concentración, ya que en este último se observó denudación epitelial, hipersecreción de mucina y metaplasia epitelial.

Según un estudio *in vitro* realizado por Kalinowski y cols. (2002), la proliferación celular de epitelio de vesícula biliar, fibroblastos y carcinoma pancreático fue dependiente de la dosis de paclitaxel a la que se vea sometido el cultivo, siendo mayor el efecto inhibitorio cuanto mayor es la dosis del fármaco.

Otro estudio se realizó con una serie de 20 cerdos a los que se les implantaron cuatro tipos diferentes de stent: de acero, de tantalio, de tantalio cubierto con etileno vinil acetato (EVA), y de tantalio cubierto con etileno vinil acetato y paclitaxel 33%. Tras 6 meses apareció hiperplasia uniforme de la mucosa biliar en el grupo de animales con stent no cubierto, mientras que en el grupo con stent cubierto con EVA la oclusión observada varió del 25 al 100%. Sin embargo, en el caso del stent liberador de paclitaxel hubo casi una inhibición completa del crecimiento intrastent (Machan y cols, 1995, citado por Machan, 2006).

Chung y cols. (2011) valoraron la respuesta histológica de la vía biliar ante la colocación de stents con diferentes concentraciones de gemcitabina (0%, 10%, 15% y 20% w/v) tras 4 semanas en 8 cerdos. El grado de inflamación estuvo directamente relacionado con la concentración de fármaco, sin embargo la fibrosis fue similar y no hubo casos de necrosis ni perforación. Concluyeron que la dosis más apropiada era la de 10%.

Suk y cols. (2007) aplicaron stents recubiertos de paclitaxel en el tratamiento de 21 pacientes con obstrucción biliar por tumor maligno no resecable. Se produjeron 9 casos de obstrucción. De estos casos, cuatro fueron por acumulación de sedimento y 5 por sobrecrecimiento del tumor. La permeabilidad media del stent fue de 429 días, y la supervivencia media 350 días. De este modo, concluyeron que la inserción endoscópica de un stent metálico cubierto por una membrana con paclitaxel es una técnica viable, segura y efectiva en pacientes con obstrucción biliar maligna.

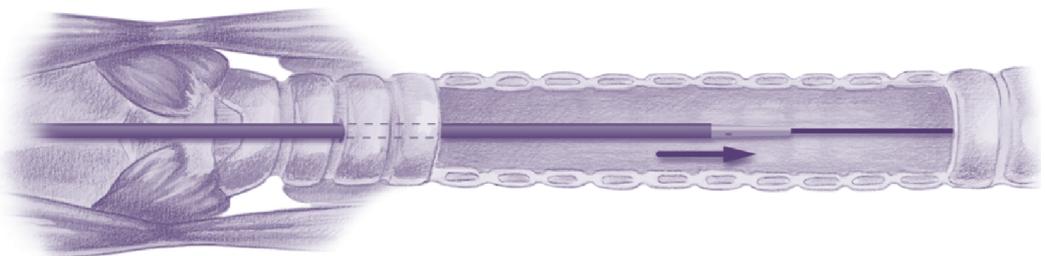
Además se han realizado otros estudios en modelo animal. Machan y Hunter implantaron dos tipos de stent metálico autoexpandible: desnudo y cubierto con etileno vinil acetato y paclitaxel 33% en un sarcoma subcutáneo previamente creado en 22 ratas. Tras 14 días, en el 100% de los animales del grupo con stent desnudo, el stent estaba envuelto en tumor con obliteración de la luz, mientras que sólo en 1 de 11 ejemplares que recibieron stent con paclitaxel hubo invasión del tumor y únicamente en uno de los extremos (Machan y cols, 1997, citado por Machan, 2006).

Recientemente, se ha realizado un estudio de la eficacia de un stent bioabsorbible liberador de mitomicina C en la prevención de los problemas asociados a la colocación de un stent en tráquea (Zhu y cols, 2011). Zhu y cols. emplearon 25 conejos divididos en grupos de 5 individuos. El primero fue el grupo control sin stent, y los otros 4 recibieron cada uno un tipo de stent diferente: de silicona tubular, bioabsorbible helicoidal, bioabsorbible tubular y bioabsorbible tubular con mitomicina C. Se les realizó endoscopia semanalmente para valorar el tejido de granulación, la acumulación de moco y la extensión de la estenosis. Fueron sacrificados cada 3 semanas con un máximo periodo de supervivencia de

12 semanas. El grupo con stent liberador de mitomicina C fue el que obtuvo menor acumulación de moco y menor obstrucción por estenosis.

A nivel del aparato respiratorio, también se han empleado stents liberadores de paclitaxel en el tratamiento de pacientes con enfisema. Estos stents se colocan mediante un broncoscopio abriendo nuevas vías de paso para la salida del aire acumulado en el enfisema. El objetivo del stent liberador de paclitaxel es mantener la permeabilidad de la vía creada. Estudios preliminares mostraron esta técnica como un método viable y seguro tanto en estudios en animal y en humano (Choong y cols, 2009). Choong y cols. (2006) llevaron a cabo un estudio en 25 perros para comparar la permeabilidad de dos tipos de stent, ambos de acero embebidos en silicona, uno de los tipos con paclitaxel y el otro desnudo. Se implantaron 50 stents sin fármaco y 107 con paclitaxel. No se detectó toxicidad relacionada con el paclitaxel y el tiempo que se mantuvo la permeabilidad de los stent con paclitaxel fue superior al de los stents desnudos. A 1, 4, 8 y 12 semanas la permeabilidad fue 10%, 0%, 0% y 0% en los stents desnudos, y 100%, 96%, 76% y 65% para los stents con paclitaxel.

Cardoso y cols. (2007) evaluaron el tratamiento de 35 pacientes seleccionados con enfisema severo a los que se les implantó una media de 8 stents liberadores de paclitaxel a cada uno, realizando un seguimiento al mes y a los 6 meses. Se observó reducción del aire acumulado, mejoró la función pulmonar y la disnea. Estos resultados preliminares condujeron a la realización del estudio EASE (Exhale Airway Stents for Emphysema) con el objetivo de que los pacientes se pudieran aprovechar de un procedimiento mínimamente invasivo con un beneficio clínico significativo. Se trata de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego realizado en 315 pacientes con enfisema severo homogéneo de 38 centros, que fue llevado a cabo por Shah y cols. (2011a; 2011b). Aunque resultó ser un método seguro, la mejoría fue pasajera, con un beneficio no sostenible (Zilberman y Eberhart, 2006).



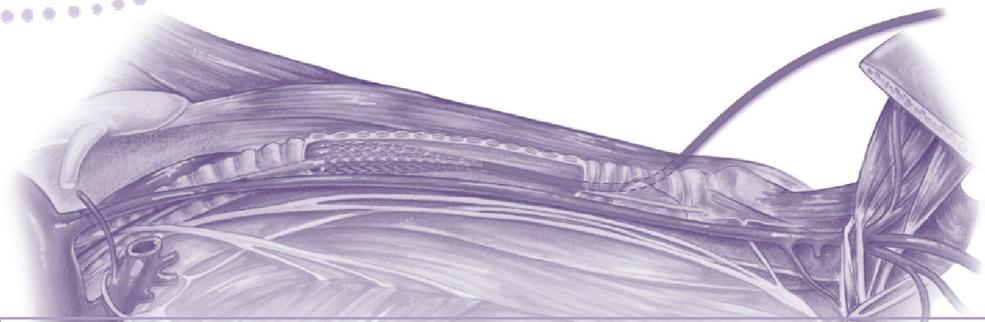
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los stents metálicos interactúan con el tejido circundante produciendo una respuesta que depende de la aleación del metal empleado en su fabricación, del tipo de tejido y área anatómica donde se implanta, de su integridad y finalmente de su capacidad de desencadenar una serie de fenómenos reactivos inflamatorios, inmunológicos, etc.

Hipótesis nula: No hay diferencias en la respuesta de la pared traqueal que dependan directamente del tipo de stent implantado.

Hipótesis alternativa: Hay diferencias en la respuesta de la pared traqueal que dependan directamente del tipo de stent implantado.



5. OBJETIVOS

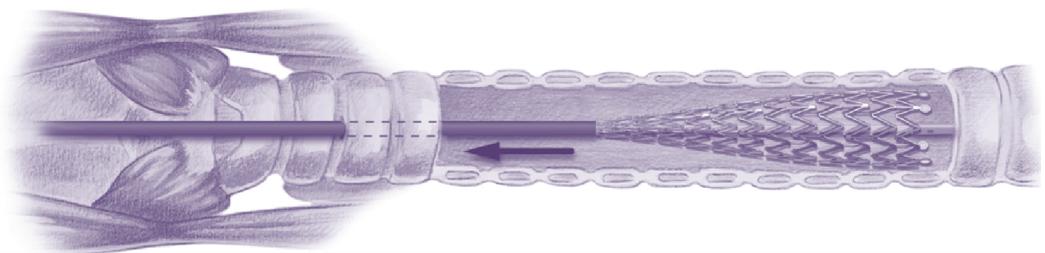
5. OBJETIVOS

Objetivos generales

- Conseguir un modelo de implantación de stent traqueal metálico autoexpandible en el animal de experimentación que sea adecuado y útil para el presente estudio.
- Estudiar la interacción de tres stents metálicos diferentes: a) acero, b) nitinol desnudo y c) nitinol recubierto de paclitaxel, con la pared traqueal del animal de experimentación.

Objetivos específicos

- Comparar la reactividad traqueal en función del tipo de stent implantado de acuerdo a los hallazgos obtenidos mediante tomografía computarizada, endoscopia y el estudio anatomopatológico macroscópico y microscópico.
- Valorar las distintas técnicas diagnósticas empleadas en el estudio de la respuesta de la pared traqueal en el animal de experimentación tras la implantación de un stent.
- Estudiar la correlación de las técnicas diagnósticas y los hallazgos histopatológicos.



6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se enmarca dentro de un proyecto FIS coordinado, que consta de dos partes: una parte *in vivo* y otra *in vitro*. La parte *in vitro* se realizó en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla (HUVR), bajo la dirección del Dr. Francisco Rodríguez Panadero. La parte *in vivo* se llevó a cabo en Zaragoza por el Grupo de Investigación en Técnicas Mínimamente Invasivas (GITMI), cuyo IP es el Prof. Miguel Ángel de Gregorio Ariza, siendo ésta el contenido de la presente tesis doctoral.

El proyecto se dividió en cinco fases (Tabla 8):

Tabla 8. Fases del estudio

Fase	Equipo ejecutor	Tarea
Fase I	GITMI	Elección del animal de experimentación adecuado para el estudio
Fase II	GITMI/ HUVR	Elección de los tipos de stent a comparar
Fase III	GITMI	Diseño del modelo de implantación del stent en el modelo animal
Fase IV	GITMI	Estudio <i>in vivo</i>
Fase V	HUVR	Estudio <i>in vitro</i>

El tamaño muestral fue de 40 animales divididos en 4 grupos de 10 individuos. En cada grupo se implantó un stent diferente, excepto en el cuarto grupo que fue el grupo control al que no se le implantó ningún stent pero recibió el mismo manejo. Se realizaron réplicas de 4 animales compuestas por un animal de cada grupo para llevar a cabo el trabajo experimental.

6.1. Fase I: Elección del animal de experimentación adecuado para el estudio

La especie animal que se utilizó en este proyecto fue el conejo (*Oryctolagus cuniculus*) de raza neozelandesa, hembras adultas de $3,95 \pm 0,48$ Kg estabuladas en el Servicio de Apoyo a Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza (Figuras 31 y 32). Eran animales con los mismos progenitores para reducir la variabilidad entre individuos.

La elección de la especie animal más adecuada se llevó a cabo en base a distintos aspectos. El epitelio traqueal del conejo presenta una gran reactividad ante la colocación de un cuerpo extraño, lo que favorece la aparición de respuesta ante la agresión que supone la colocación de la prótesis.

El estudio anatómico e histológico previo reveló la semejanza entre la tráquea humana (Figura 33) y la tráquea del conejo (Figura 34), de manera que los resultados obtenidos fueran extrapolables a la especie humana.

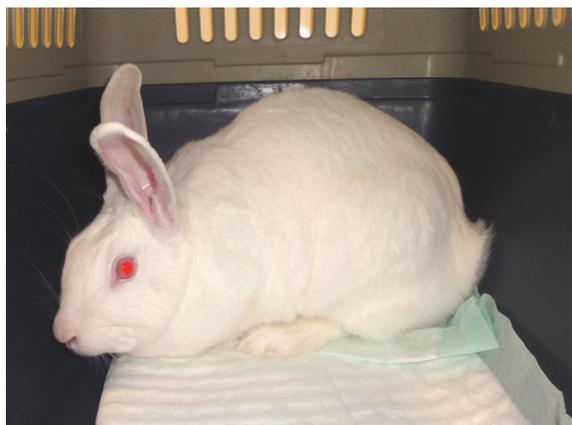


Figura 31. *Oryctolagus cuniculus*. Raza neozelandesa



Figura 32. Estabulación de los animales de experimentación

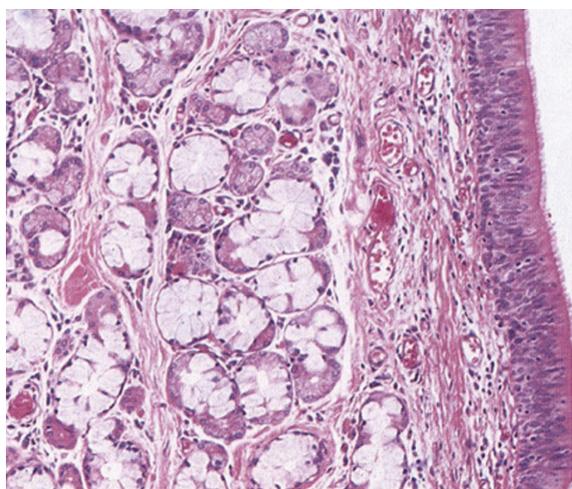


Figura 33. Imagen histológica de la pared traqueal humana

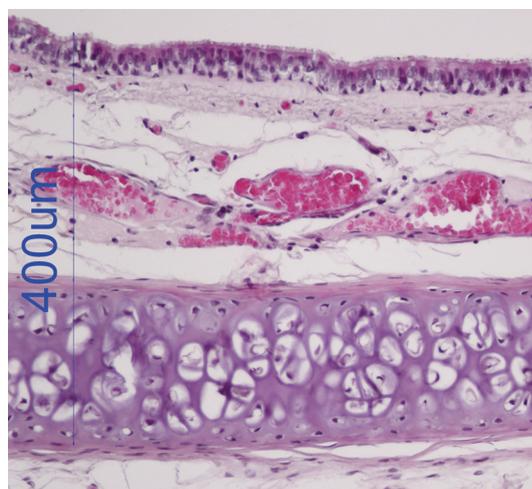


Figura 34. Imagen histológica de la pared traqueal del conejo

Además, las dimensiones de la tráquea permitieron la utilización de stents comercializados. De este modo se han podido encontrar en el mercado prótesis de las características y dimensiones adecuadas.

Se trata de animales de fácil manejo, a lo que se suma la experiencia del grupo investigador en su uso como animal de experimentación en la vía respiratoria (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*”).

Son animales que no tienen un elevado coste ni de adquisición ni de mantenimiento, y presentan una gran homogeneidad, minimizando por tanto las diferencias interindividuales. Se emplearon animales adultos, que ya habían finalizado la etapa de crecimiento para evitar la modificación del tamaño de la tráquea durante el tiempo en el que estuviera colocado el stent.

6.2. Fase II: Elección de los tipos de stent a comparar

La finalidad del estudio era comprobar el efecto que tiene una droga que inhiba la proliferación celular en la prevención de la reestenosis traqueal tras la colocación de un stent. Se eligió el paclitaxel por ser la droga más asequible en el mercado por disponibilidad y precio, así como por la experiencia previa del grupo de investigación con esta droga. Por lo tanto lo ideal era utilizar dos tipos de stent con idénticas características salvo el recubrimiento con paclitaxel. La empresa Cook Medical comercializa stents metálicos autoexpandibles de nitinol que cumplen este requisito. El Zilver® Flex™ Vascular Stent (Cook Medical, Bloomington, Indiana, EEUU) (Figuras 35 y 36) y el Zilver® PTX® Drug Eluting Peripheral Stent (Cook Medical, Bloomington, Indiana, EEUU) (Figuras 37 y 38).

El Zilver® Flex™ Vascular Stent es un stent de nitinol autoexpandible desnudo, mientras que el Zilver® PTX® Drug Eluting Peripheral Stent también es un stent de nitinol autoexpandible, que presenta las mismas propiedades que el anterior, y cuya única diferencia radica en el recubrimiento con paclitaxel ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$). El fármaco se adhiere al metal sin emplear ningún polímero liberador de droga, de forma que no hay polímero que pueda interferir en la respuesta traqueal producida.



Figura 35. Zilver® Flex™ Vascular Stent

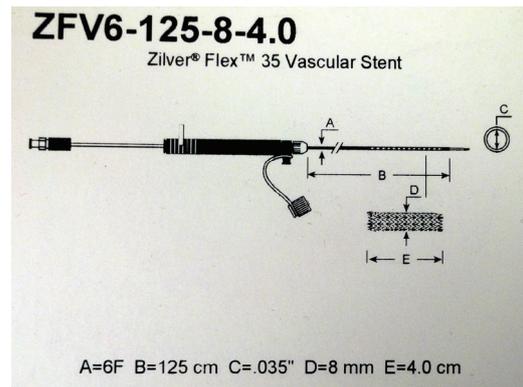


Figura 36. Características del Zilver® Flex™ Vascular Stent

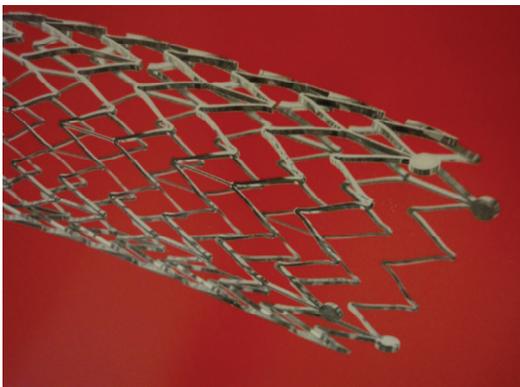


Figura 37. Zilver® PTX® Drug Eluting Peripheral Stent

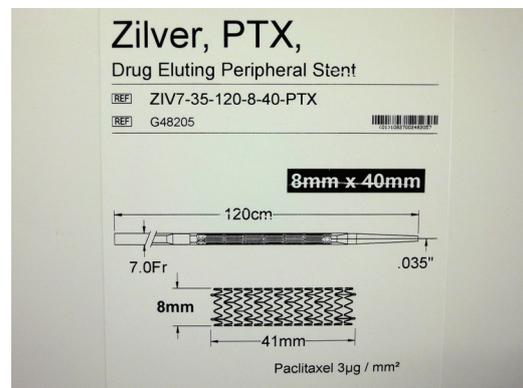


Figura 38. Características del Zilver® PTX® Drug Eluting Peripheral Stent

Además se incluyeron en el estudio un grupo control positivo y otro negativo para comparar los resultados obtenidos. Como control positivo se estableció un grupo al que se implantó un Wallstent™ (Boston Scientific, Natick, MA, EEUU) (Figuras 39 y 40), de las mismas dimensiones que los anteriores. Se trata de un stent metálico autoexpandible de una aleación de acero, Elgiloy® sin recubrimiento, que debido a su material y diseño provoca mayor reacción en el tejido traqueal, sobre todo en los extremos.

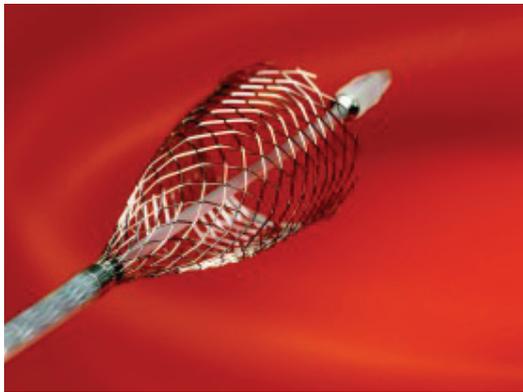


Figura 39. Wallstent™

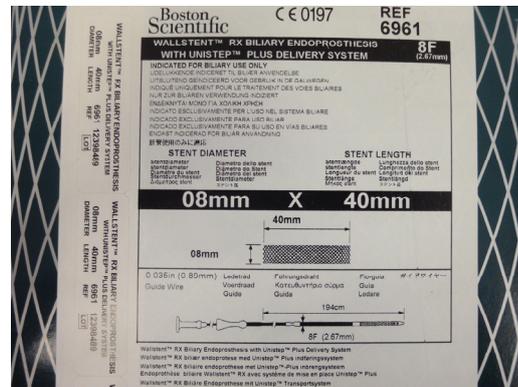


Figura 40. Características del Wallstent™

A los individuos del grupo control negativo se les sometió al mismo manejo que al resto de los animales, a excepción de la liberación de un stent intraluminal. Se realizó la misma técnica mediante punción percutánea pero con un sistema liberador vacío.

De esta manera se compararon cuatro grupos experimentales:

- Grupo con Wallstent™ (control positivo)
- Grupo con Zilver® Flex™ Vascular Stent
- Grupo con Zilver® PTX® Drug Eluting Peripheral Stent
- Grupo sin stent (control negativo)

Todos los stents empleados tenían las mismas dimensiones (8 mm de diámetro y 40 mm de longitud). Este tamaño fue elegido tras el estudio de las dimensiones de la tráquea de 40 animales adultos mediante fluoroscopia.

6.3. Fase III: Diseño del modelo de implantación del stent en el modelo animal

Tanto la fase III como la fase IV se llevaron a cabo en el quirófano de la Unidad de Técnicas de Mínima Invasión (UTMI) del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) (Figura 41).

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 PI23/08 (Anexo 11.1).

El personal que manipuló los animales, tanto de la Unidad de Técnicas de Mínima Invasión como del Servicio de Apoyo a la Experimentación Animal (SAEA) está debidamente

homologado para el ejercicio profesional en los centros de experimentación animal y otros fines científicos según la normativa vigente (Real Decreto 1201/05).



Figura 41. Quirófano de la Unidad de Técnicas de Mínima Invasión (UTMI) del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ)

Todos los animales se obtuvieron del Servicio de Apoyo a la Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza garantizando su adecuado estatus sanitario. Los animales fueron estabulados y supervisados por esta misma entidad en sus instalaciones ubicadas en la Facultad de Veterinaria.

6.3.1. Protocolo anestésico

Los objetivos a alcanzar mediante el protocolo anestésico fueron los siguientes:

- Facilitar el manejo del animal y/o la realización de procedimientos quirúrgicos o dolorosos
- Proporcionar un trato humanitario 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

6.3.1.1. Evaluación preanestésica

Antes de comenzar a manipular al animal, o durante la preanestesia en el caso de animales nerviosos, se llevó a cabo la exploración física del paciente, con objeto de comprobar el estado de salud de cada individuo antes de iniciar el estudio, garantizando la buena condición física del animal.

Se valoraron estado general, peso, aspecto de piel y pelo, color de las mucosas, tiempo de relleno capilar, grado de hidratación, temperatura rectal, reflejo tusígeno, palpación abdominal y de ganglios linfáticos, frecuencia y auscultación cardíaca y respiratoria (Figuras 42-45).

6.3.1.2. Ayuno

El ayuno estuvo destinado a mantener el estómago vacío para evitar el vómito durante el procedimiento anestésico. En el caso de esta especie es muy poco frecuente la aparición de vómitos debido al reducido lumen pilórico; a pesar de esto se sometió a los animales a un ayuno previo de 12 horas de sólido y 2 horas para

líquidos para evitar este tipo de problemas y reducir el contenido del tracto digestivo con el objetivo de obtener mejores imágenes.



Figura 42. Valoración del estado de las mucosas en la evaluación preanestésica

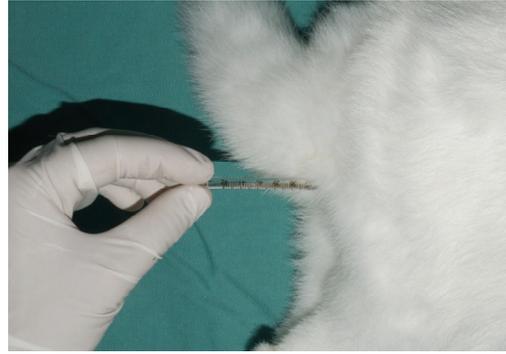


Figura 43. Toma de temperatura en la evaluación preanestésica



Figura 44. Palpación abdominal en la evaluación preanestésica



Figura 45. Auscultación cardíaca y respiratoria en la evaluación preanestésica

6.3.1.3. Preanestesia

En el estudio, se administró una combinación de fármacos vía intramuscular. La asociación de diferentes fármacos permitió potenciar el efecto de los mismos y conseguir una anestesia mucho más eficaz.

Se inyectó una asociación de medetomidina (Sedator®, Eurovet Animal Health, Países Bajos) (0,5 mg/Kg) y ketamina (Imalgene 1000®, Merial, España) (25 mg/Kg). En este tipo de animales, el metabolismo es muy rápido, por eso las dosis de anestésicos empleadas fueron mucho mayores que en otras especies.

Una vez conseguida la inmovilización y decúbito lateral del animal (Figura 46), se cateterizó la vena marginal de la oreja mediante un catéter del tipo catéter sobre-la-aguja (Vasocan®, Braun, Alemania) de calibre 24G, para mantener una vía permeable durante el procedimiento (Figura 47).

6.3.1.4. Mantenimiento

Se mantuvieron a los animales mediante la administración de bolos de ketamina cada 30 minutos y se oxigenaron mediante una mascarilla conectada a un circuito semiabierto ("T" de Ayre) (Figuras 48 y 49).

Este tipo de circuito ofrece una resistencia mínima a la ventilación, ya que tiene un espacio muerto añadido muy bajo y el conejo tiene escasa capacidad ventilatoria, de manera que es el adecuado en este tipo de animal de reducido tamaño.



Figura 46. Estado del animal tras el efecto de la preanestesia

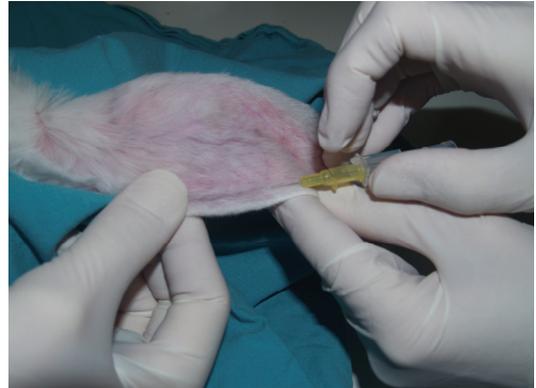


Figura 47. Cateterización de la vena marginal de la oreja



Figura 48. Oxigenación del paciente mediante mascarilla

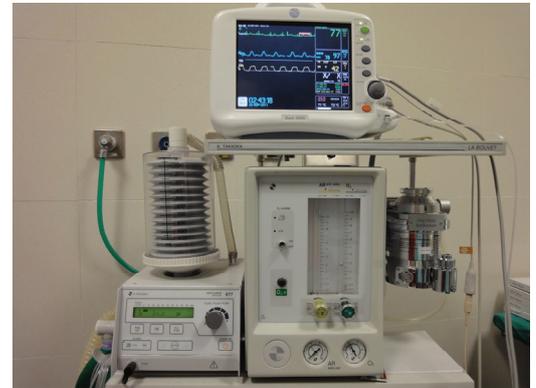


Figura 49. Equipo de anestesia y monitorización

6.3.1.5. Monitorización durante la anestesia

La monitorización durante la anestesia permitió evaluar la adecuación de la misma y el estado de las funciones fisiológicas vitales. Se basó en la comprobación de la ausencia de respuestas reflejas espontáneas. En este caso, comprobamos el reflejo palpebral y el reflejo podal.

Además hubo que valorar el efecto de los fármacos sobre las funciones vitales, en especial el sistema cardiovascular y respiratorio.

Para garantizar la adecuada oxigenación, se observó el color de las mucosas, y se empleó el pulsioxímetro (estimación no invasiva de la saturación de hemoglobina) (Figura 50); simultáneamente con el objeto de valorar el correcto funcionamiento del sistema circulatorio, se monitorizó el electrocardiograma y la presión sanguínea de manera no invasiva (Figura 51).

Para asegurar la ventilación se empleó un capnógrafo, aunque la medida de PCO_2 no era fiable ya que el animal no estaba intubado; sin embargo permitió comprobar el intercambio gaseoso entre el animal y el ambiente.



Figura 50. Pinza de pulsioximetría



Figura 51. Manguito para la toma de presión no invasiva y pinza de electrocardiografía

6.3.1.6. Recuperación

Una vez concluido el procedimiento de implantación del stent, se vigiló el correcto despertar del paciente y se trasladó a su lugar de estabulación, minimizando el estrés sufrido por el animal.

6.3.2. Alternativas para la implantación del stent

En humanos, los stents se colocan a través de la glotis mediante un broncoscopio rígido o flexible, en función del tipo de prótesis a implantar. El conejo (*Oryctolagus cuniculus*), debido a sus características anatómicas (abertura bucal estrecha, hocico profundo y lengua prominente) y a la gran reactividad de la glotis, se trata de un animal de dificultosa intubación, por lo tanto, había que valorar si la implantación a través de la glotis era una buena alternativa, o si al contrario, había otras opciones mejores. Por ese motivo se tuvo que diseñar un modelo de implantación de stent adecuado a las características de la especie.

Para ello se plantearon diferentes opciones, estudiando así, las ventajas e inconvenientes de cada una valoradas por tres especialistas, con el fin de utilizar la idónea, para garantizar en todo momento el bienestar animal y minimizar en todo lo posible la interferencia de la técnica en los resultados del estudio.

Se implantaron stents metálicos autoexpandibles con su propio sistema aplicador, mediante tres métodos diferentes, con el objetivo de encontrar el sistema idóneo: implantación del stent a través de la glotis, mediante traqueostomía, o mediante punción percutánea.

6.3.2.1. Implantación del stent a través de la glotis

Se pretendió colocar la prótesis minimizando todo lo posible el contacto con las paredes de la glotis (Figura 52), realizándose bajo control visual, mediante una óptica de 30° y 4 mm de diámetro. Se roció la laringe con lidocaína aerosol (Figuras 53 y 54) y se insertó una guía tras lo cual se retiró la óptica y se avanzó la guía bajo control fluoroscópico. Una vez situada la guía en posición se avanzó el sistema introductor

del stent sobre la misma hasta situarlo 1 cm craneal a la carina traqueal donde se procedió a la liberación del mismo.

Previamente se había introducido un catéter centimetrado por esófago para tener una medida de referencia en el momento de colocar el stent (Figura 55).



Figura 52. Anatomía de la zona bucal del *Oryctolagus cuniculus*



Figura 53. Aplicación de lidocaína aerosol



Figura 54. Introducción de la óptica en la abertura bucal para la visualización de la glotis

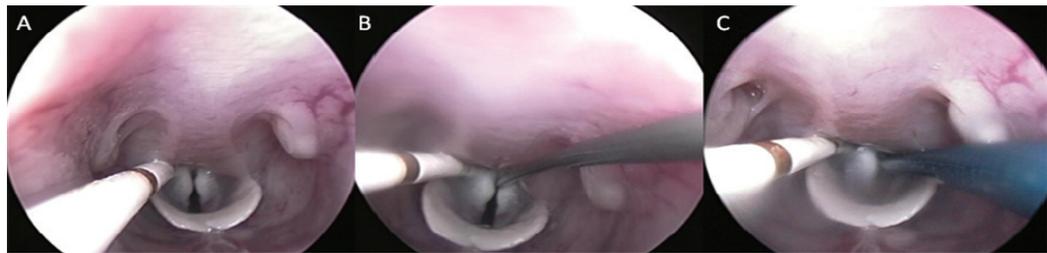


Figura 55. A. Imagen de la glotis con catéter centimetrado introducido en esófago. B. Introducción de la guía a través de la tráquea. C. Avance sobre la guía del sistema liberador del stent

6.3.2.2. Implantación del stent mediante traqueostomía

La traqueostomía es una intervención quirúrgica, por lo tanto hubo que aseptizar el campo quirúrgico para evitar contaminaciones.

Una vez posicionado el animal en decúbito supino, se introdujo un catéter centimetrado en el esófago para tener una medida de referencia en el momento de la liberación del stent.

Se realizó una incisión de 1,5 cm, caudalmente a la laringe y se disecaron los músculos subyacentes por la línea media profundizando hasta la tráquea (Figura 56). A continuación se practicó una mínima incisión entre dos anillos traqueales transversal a la tráquea hasta llegar a la luz (Figura 57).



Figura 56. Discección de los planos musculares hasta llegar a tráquea



Figura 57. Incisión transversal entre anillos traqueales

A continuación se introdujo la guía a través de la incisión, y sobre ésta se avanzó el sistema introductor del stent (Figura 58) que se liberó 1 cm por encima de la carina traqueal, bajo control fluoroscópico. Se extrajo el sistema liberador y la guía. Finalmente se suturaron la tráquea, los planos musculares y el tejido subcutáneo con sutura monofilamento absorbible (Monosyn®, Braun, Alemania) 3/0 y aguja redonda mediante una sutura continua, y la piel con una sutura intradérmica del mismo material (Figura 59).



Figura 58. Avance del sistema introductor del stent sobre la guía

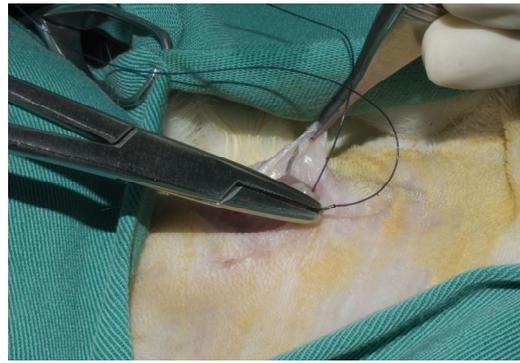


Figura 59. Sutura de la incisión por planos

6.3.2.3. Implantación del stent mediante punción percutánea

Para realizar este procedimiento (Figura 60) en primer lugar se aseptizó el campo quirúrgico para evitar contaminaciones. Posteriormente se colocó al animal en decúbito supino, con el cuello en hiperextensión, las extremidades delanteras inmovilizadas caudalmente, exponiendo la zona ventral del cuello (Figura 61), y se introdujo un catéter centimetrado por esófago para establecer una medida de referencia.

Seguidamente se puncionó la tráquea lo más craneal posible (por detrás del cricoides entre dos anillos traqueales) con un catéter sobre aguja de 18G (Vasocan®, Braun, Alemania) (Figura 62). Mediante aspiración con una jeringuilla se comprobó si el catéter se encontraba en la vía respiratoria.

A través del catéter se administraron 0,15 ml de lidocaína 5% de forma local y se impregnó de lidocaína 5% la guía a introducir. Se avanzó la guía seleccionada (guía hidrofílica Terumo® 0,35" 150 cm) bajo control fluoroscópico (Figura 63) y se retiró la vaina teflonada del catéter. Se avanzó el sistema liberador del stent sobre la guía (Figuras 64 y



65) y se situó en la posición adecuada gracias a las marcas radiopacas de sus extremos visualizadas mediante fluoroscopia. La localización correcta fue al menos 1 cm craneal a la carina traqueal para evitar traumatismos debidos a los movimientos.

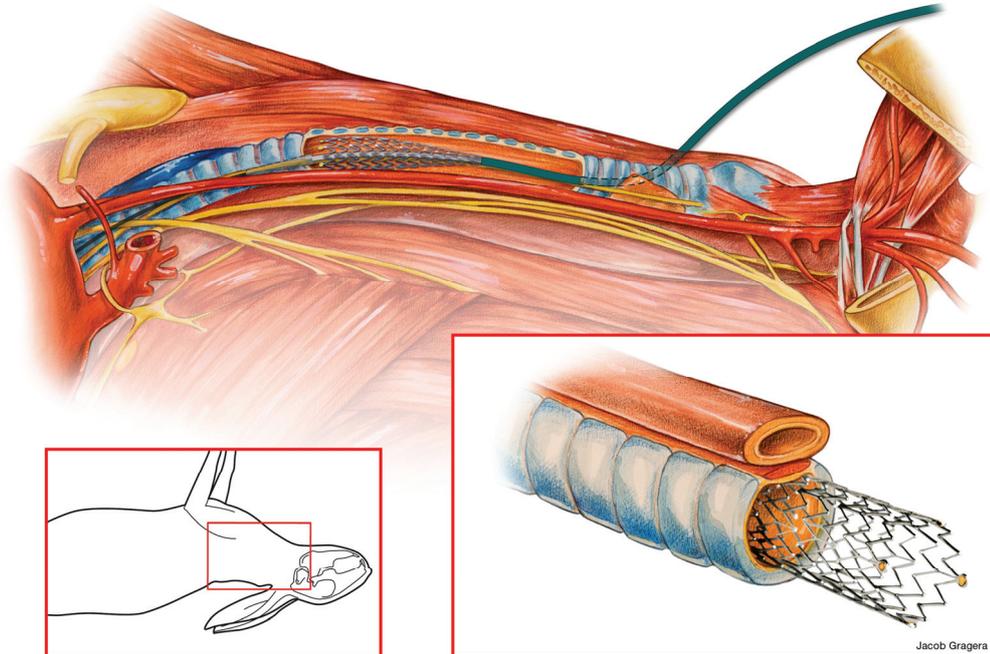


Figura 60. Esquema de la implantación del stent mediante punción percutánea



Figura 61. Posicionamiento del animal en decúbito supino, hiperextensión del cuello y extremidades sujetas caudalmente.



Figura 62. Punción de la tráquea.



Figura 63. Avance de la guía a través del catéter

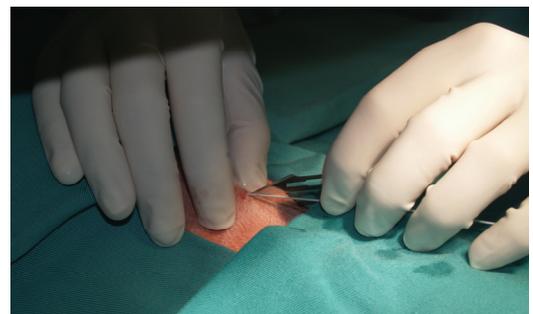


Figura 64. Ampliación de la incisión de la piel para la posterior introducción del sistema liberador del stent

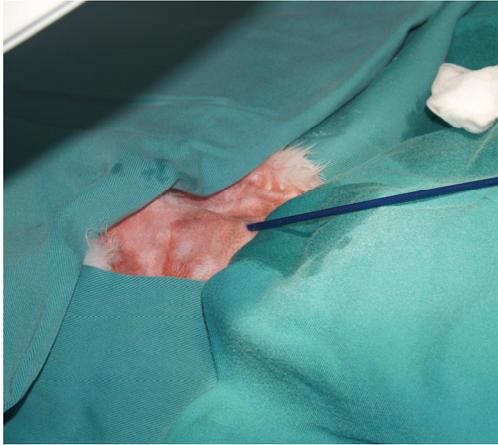


Figura 65. Sistema liberador del stent introducido en la tráquea sobre la guía

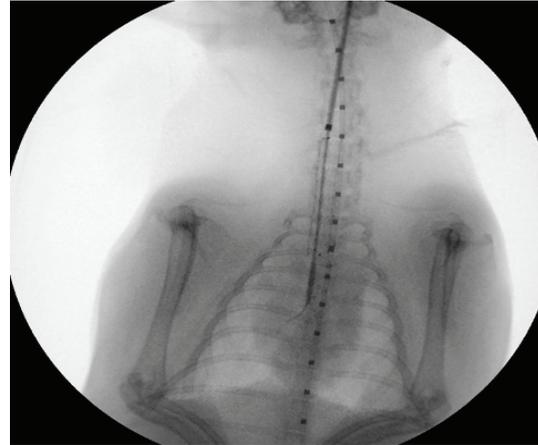


Figura 66. Imagen fluoroscópica AP en la que se observa el stent recién liberado en la tráquea del conejo

La Figura 67 esquematiza los pasos seguidos en la implantación del stent.

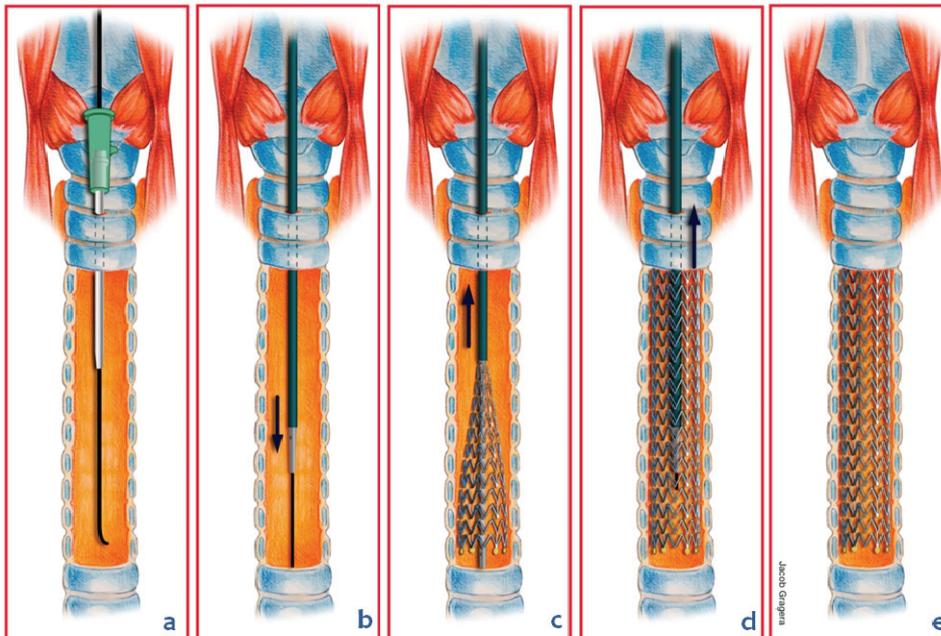


Figura 67. Implantación del stent mediante punción percutánea. a. Punción traqueal y paso de la guía. b. Paso del sistema liberador del stent. c. Inicio de la apertura del stent. d. Stent liberado y extracción del sistema liberador y la guía. e. Stent implantado

6.3.2.4. Valoración de las técnicas empleadas

Con el objeto de disponer de una información objetiva de cada una de las técnicas, tres investigadores realizaron un nivel de punteo del 0 al 2 (0: resultados negativos, 1: resultados intermedios, 2: resultados positivos) de las siguientes características:

- Similitud a la técnica de implantación en humana
- Riesgo de provocar espasmo de glotis
- Grado de invasividad
- Facilidad de manipulación

- Interferencias con la anestesia
- Dificultad de la técnica
- Equipo necesario para llevar a cabo la técnica
- Complicaciones quirúrgicas
- Interferencia con los resultados posteriores

Los resultados obtenidos fueron evaluados estadísticamente para seleccionar la técnica de implantación más adecuada, tal y como se describe en el apartado 6.4.10.

6.4. Fase IV: Estudio *in vivo*

6.4.1. Grupos de estudio

Se realizó un estudio ciego y aleatorizado con 40 individuos para comparar el efecto que producen los diferentes tipos de stent sobre el tejido traqueal del conejo *in vivo*.

Tal y como comentamos anteriormente, en función del tipo de stent implantado, los animales se clasificaron en cuatro grupos experimentales diferentes:

- Grupo W: Wallstent™: Stent de Elgiloy® (control positivo)
- Grupo ZF: Zilver®Flex™Vascular Stent. Stent de nitinol desnudo
- Grupo PTX: Zilver®PTX® Drug Eluting Peripheral Stent. Stent de nitinol recubierto de paclitaxel
- Grupo (-): sin stent (control negativo)

Los stents implantados fueron de las mismas dimensiones (40 mm de longitud, 8 mm de diámetro) para evitar interferencias en los resultados causadas por la diferencia de tamaño de las prótesis. Se llevó a cabo una sesión de implantación por semana, en lotes de cuatro animales, de manera que cada semana se implantó un animal de cada grupo, evitando de este modo interferencias en los resultados derivadas del momento de implantación o del manejo. Con los animales del grupo (-) se llevó a cabo todo el protocolo de la misma manera que con el resto; y la única diferencia fue que el sistema liberador del stent no portaba ningún dispositivo para liberar.

Todos los animales fueron identificados mediante la implantación de un microchip subcutáneo de 12 x 2,12 mm con tecnología FXD-b, según ISO 11784/5.

6.4.2. Cronograma

Una vez implantado el stent, el tiempo de supervivencia planificado para los animales fue de 90 días, realizándose un seguimiento del estado clínico de los animales durante este tiempo.

Se realizó un estudio mediante tomografía computarizada (TC) a los 30 y 90 días tras la colocación de la prótesis.

A los 90 días post-implantación se sacrificaron los animales y tras la eutanasia se realizó una endoscopia traqueal para valorar el estado endoluminal de la tráquea y se extrajo la

pieza anatómica. Una vez extraída, se llevó a cabo la valoración macroscópica y se fijó en formaldehído 10% para posteriormente ser procesada y obtener los cortes histológicos para realizar la valoración microscópica (Tabla 9).

En caso de producirse una baja, se realizó la endoscopia traqueal y el procesado de la pieza anatómica inmediatamente después de la muerte, no siendo posible la realización de los correspondientes estudios TC.

Tabla 9. Cronograma de las tareas realizadas

Tarea	Día 0	Día 30	Día 90	Posterior al sacrificio
Implantación del stent				
Seguimiento de los animales				
Estudio TC				
Sacrificio				
Endoscopia traqueal				
Extracción de la pieza anatómica				
Valoración macroscópica de la tráquea				
Procesado de la pieza anatómica				
Valoración microscópica de la tráquea				

6.4.3. Implantación y seguimiento postoperatorio de los animales

Antes de realizar cualquier procedimiento, se llevó a cabo una exploración física de cada uno de los individuos para garantizar el adecuado estado de salud.

En la exploración física se tuvo en cuenta el peso, el estado general, el aspecto de la piel y el pelo, el aspecto de las mucosas, el grado de hidratación y la temperatura. Además se realizó una auscultación cardíaca y respiratoria, palpación abdominal y de ganglios linfáticos, así como la respuesta del reflejo tusígeno y otras posibles alteraciones.

Todos estos parámetros, junto con las tareas realizadas el día de implantación quedan recogidas en la Tabla 10.



La técnica de implantación del stent fue la misma en todos los animales. Mediante punción percutánea guiada por fluoroscopia con un éxito técnico de un 100% (técnica descrita en el apartado 6.3.2.3.)

Tras la implantación del stent se aseguró la correcta recuperación del animal tras la intervención, y se realizó un seguimiento (Tabla 11).

Tabla 10. Exploración física y tareas a realizar el día de implantación del stent

Exploración física			
Lote		Temperatura (38,5 - 40°C)	
Identificación		Auscultación cardíaca	
Fecha		FC (120-150 lpm)	
Peso (gr)		Auscultación respiratoria	
Estado general		FR (50-60 rpm)	
Aspecto piel y pelo		Reflejo tusígeno	
Mucosas		Palpación de ganglios	
Hidratación		Palpación abdominal	
Otros			
Implantación			
Tipo			
Incidencias			
Toma de imágenes			
Antero Posterior (AP)			
Latero-Lateral(LL)			
Recuperación			
Correcta recuperación			
Incidencias en la recuperación			

Tabla 11. Hoja de seguimiento en estabulación de cada animal

Hoja de estabulación				
Identificación		Tratamiento		
Fecha	Actitud	Alimentación	Alteraciones respiratorias	Otros problemas

6.4.4. Mortalidad de la serie

Con el objeto de valorar las muertes de los individuos asociadas al stent, se realizó un estudio de las mismas y una curva de supervivencia.

La toma de muestras se llevó a cabo inmediatamente después de la muerte (en caso de suceder) de manera que se obtuvieron los datos correspondientes a la endoscopia traqueal y la valoración macroscópica y microscópica.

En función de la causa de la muerte se clasificaron en:

- Eutanasia: Llegado el día 90 post-implantación del stent se sacrificaron los animales que habían sobrevivido
- Muerte imputable al stent: El animal murió a causa directa de la implantación del stent (perforación traqueal, migración, infección del stent...)
- Muerte relacionada con el stent: El animal murió por problemas respiratorios que podrían deberse a complicaciones provocadas por el stent (neumonía, estenosis...)
- Muerte no relacionada con el stent: Los animales murieron por problemas no respiratorios (complicación anestésica, lipidosis hepática desarrollada tras obstrucción gástrica...)

6.4.5. Estudio TC

6.4.5.1. Adquisición de las imágenes

Bajo sedación (combinación de ketamina y medetomidina intramuscular), los especímenes se colocaron en posición decúbito supino sobre un soporte radiolúcido, con el cuello en extensión, entrando la cabeza primero y con fijaciones a la mesa del tomógrafo, que garantizaron la estabilidad durante el estudio (Figuras 68 y 69).



Figura 68. Soporte y posicionamiento del animal para estudio TC

Figura 69. Realización del estudio TC

La adquisición de las imágenes se realizó con un equipo Philips, Brilliance 16P, de tomografía computarizada de 16 filas de detectores (Figura 70). Se realizó una adquisición localizadora o topográfica de 240 mm de longitud para obtener una imagen de proyección antero posterior del espécimen.

Sobre ella se dispuso una adquisición helicoidal de rango suficiente para abarcar desde la base del cráneo hasta el tórax en su totalidad. Los parámetros de configuración del TC que se definieron para la adquisición de imágenes fueron:

- Diámetro del campo adquirido (FOV) de 180 mm
- Configuración de detectores de alta resolución, con una colimación de 16x0.75 (los 16 detectores, cada uno de 0,75 mm de ancho)
- Cortes resultantes de 1 mm de espesor, con separación de 0,5 mm (pitch de 0,69), es decir con solapamiento de cortes para conseguir mayor resolución en las reconstrucciones
- El haz de rayos X se alcanzó con 120 Kvp y una intensidad en el tubo de 248 mA. El tiempo de rotación fue de 0,5 segundos, resultando una corriente de 180 mA
- Las imágenes se procesaron un filtro de reconstrucción tipo D para alta resolución y se almacenaron en formato DICOM III estándar



Figura 70. Sala con equipo Brilliance CT 16-slice de Philips

El post-procesado de las imágenes se realizó en una estación Extended Brilliance Workspace de Philips Medical Systems (The Nederland B.V.), con un software versión V3.0.1.5000, con fecha de septiembre de 2007.

Se reconstruyeron imágenes multiplanares de espesor fino, en promedio de densidades y con magnificación suficiente para permitir una correcta apreciación de las estructuras a valorar. La ventana por defecto de las imágenes fue de 1500 HU (unidades Hounsfield) de amplitud y 500 HU de nivel de ventana.

Las reconstrucciones axiales se realizaron cada 2 mm a lo largo de la tráquea hasta la bifurcación carinal. Se orientaron perpendiculares a la luz traqueal en su porción distal o perpendicular a la prótesis insertada si estaba presente.

Las reconstrucciones coronales y sagitales fueron cada 1 mm abarcando el diámetro entero de la tráquea y de la prótesis cuando estaba presente. Se dispusieron paralelos a la dirección promedio de la tráquea.

Se realizó una reconstrucción 3D con sombreado de superficie en color con fines de orientación y mejor apreciación de la posición de las estructuras óseas de referencia y de la prótesis.

Las reconstrucciones se realizaron por el radiólogo que supervisó los estudios. Se guardaron en los mismos estudios correspondientes en forma de imágenes DICOM III reformateadas. Todas las imágenes y las adquisiciones completas se grabaron en soporte digital (DVD-ROM) junto con una aplicación que permite la visualización de las imágenes y la toma de mediciones precisas en cualquier ordenador personal. Las reconstrucciones llevaron inscritas, además, una escala de medición milimetrada para medir de forma indirecta, si fuera necesario.

6.4.5.2. Interpretación radiológica y estratificación de los hallazgos

Una vez realizado el examen, las imágenes fueron interpretadas por un radiólogo especialista. Para valorar los diferentes parámetros estudiados, la tráquea se dividió en varios segmentos (Figura 71).

Longitudinalmente, la tráquea se dividió en:

- Proximal (P): Se valoró el punto de máxima estenosis en el 0,5 cm proximal al stent
- 0 cm (0): Se valoró el punto de máxima estenosis en el primer centímetro proximal del stent
- 2 cm (2): Se valoró el punto de máxima estenosis en los 2 cm centrales del stent
- 4 cm (4): Se valoró el punto de máxima estenosis en el centímetro distal del stent
- Distal (D): Se valoró el punto de máxima estenosis en el 0,5 cm distal al stent

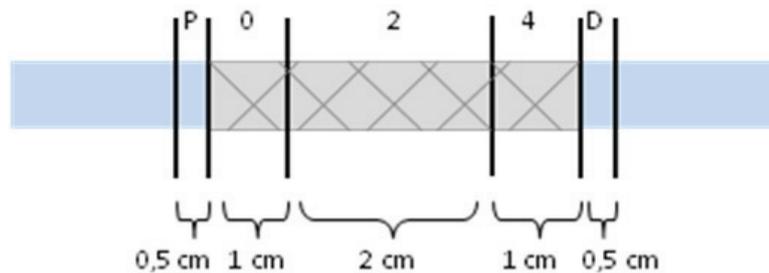


Figura 71. Secciones de la tráquea en vista longitudinal para el estudio TC

Transversalmente la tráquea fue dividida en cuatro sectores (Figura 72):

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

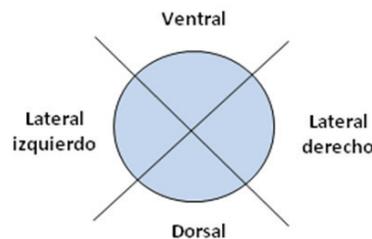


Figura 72. Secciones de la tráquea en vista transversal para el estudio TC



Los parámetros valorados tanto a día 30 como a día 90 fueron: longitud de la estenosis, estado del espacio retrotraqueal, imagen compatible con retención de secreciones, localización del engrosamiento, espesor del engrosamiento, presencia y localización de imagen compatible con granuloma y porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal.

- **Longitud de la estenosis**

En un corte sagital de la tráquea se midió la máxima longitud de la estenosis en milímetros (Figuras 73 y 74).

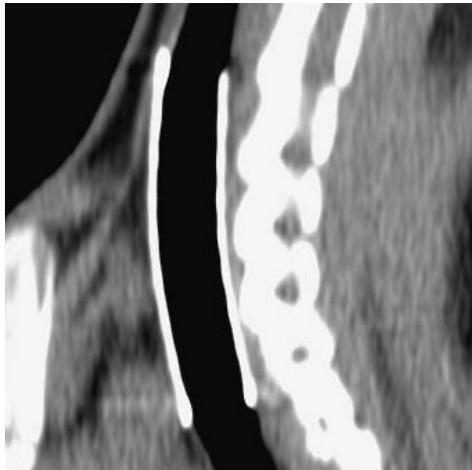


Figura 73. Imagen TC. Corte sagital. Longitud del engrosamiento 0 mm



Figura 74. Imagen TC. Corte sagital. Longitud del engrosamiento 28 mm

- **Espacio retrotraqueal**

Se valoraron modificaciones en el tamaño del espacio retrotraqueal. Es la distancia entre la tráquea y el cuerpo vertebral, observado en un corte sagital.

Se estratificaron los resultados dando los siguientes valores:

- Disminuido (Figura 75)
- Engrosado (Figura 76)
- Normal (Figura 77)

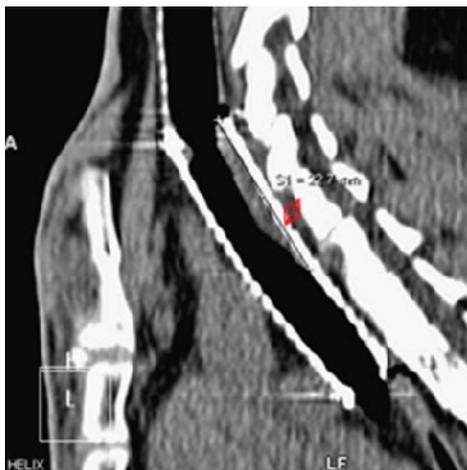


Figura 75. Imagen TC. Corte sagital. Espacio retrotraqueal disminuido



Figura 76. Imagen TC. Corte sagital. Espacio retrotraqueal aumentado



Figura 77. Imagen TC. Corte sagital.
Espacio retrotraqueal normal

- **Imagen compatible con retención de secreciones**

Se valoró la presencia de imágenes compatibles con la presencia de secreciones que se valoraron de la siguiente manera:

- Sin retención (Figura 78)
- Retención ligera (Figura 79)
- Retención moderada (Figura 80)
- Retención severa

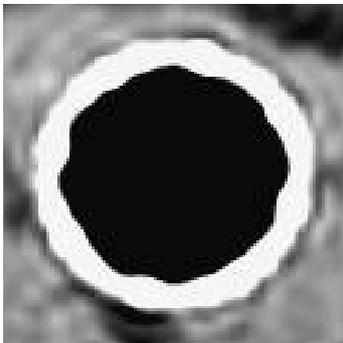


Figura 78. Imagen TC sin retención de secreciones

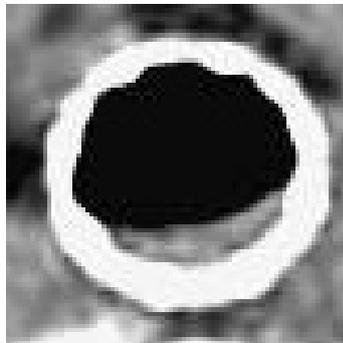


Figura 79. Imagen TC compatible con retención ligera de secreciones

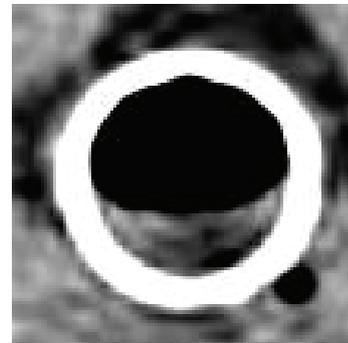


Figura 80. Imagen TC compatible con retención moderada de secreciones

- **Localización del engrosamiento**

Se realizó un estudio del engrosamiento detectado en las imágenes TC. Se valoró la localización del mismo (dorsal / lateral izquierdo / ventral / lateral derecho) en el corte axial de cada una de los segmentos estudiados (P, 0, 2, 4, D).

Se clasificaron los resultados en función del número de localizaciones en las que se observó engrosamiento, para valorar su extensión.

- 0: Sin engrosamiento (Figura 81)
- 1: Engrosamiento en una localización (D, LI, V, LD) (Figura 82)

- 2: Engrosamiento en dos localizaciones (D, LI, V, LD) (Figura 83)
- 3: Engrosamiento en tres localizaciones (D, LI, V, LD) (Figura 84)
- 4: Engrosamiento en cuatro localizaciones (D, LI, V, LD) (Figura 85)

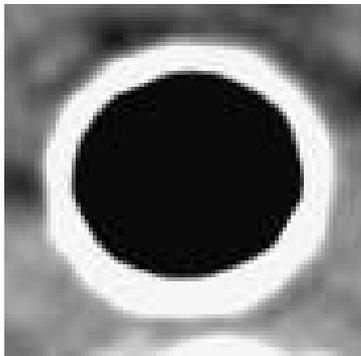


Figura 81. Imagen TC. No hay imagen compatible con engrosamiento

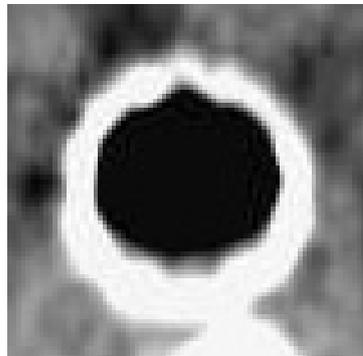


Figura 82. Imagen TC. Imagen compatible con engrosamiento en una localización (D)

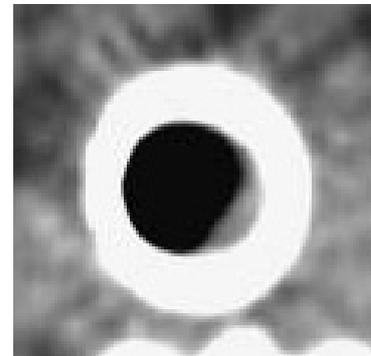


Figura 83. Imagen TC. Imagen compatible con engrosamiento en dos localizaciones (D y LD)

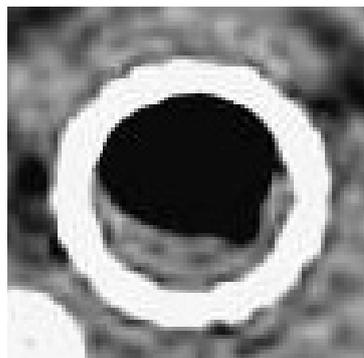


Figura 84. Imagen TC. Imagen compatible con engrosamiento en tres localizaciones (D, LI y LD)

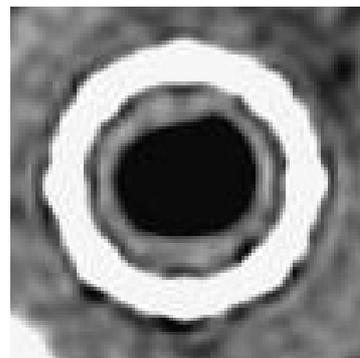


Figura 85. Imagen TC. Imagen compatible con engrosamiento en cuatro localizaciones (D, LI, V y LD)

Una vez obtenido el valor por segmento, se realizó la suma de los valores obtenidos en todos los segmentos de cada animal. De esta manera se obtuvo un valor por animal para el día 30 y otro para el día 90, en función del número de puntos en los que se había producido engrosamiento, tanto en una visión axial como longitudinal, existiendo 20 posibles puntos de aparición de engrosamiento.

Además, para estudiar la evolución en el número de puntos con engrosamiento, se hizo la diferencia entre el valor obtenido para cada animal a día 90 y día 30 de forma que se establecieron tres posibles variaciones del engrosamiento (<0=disminuye, 0=se mantiene, >0=aumenta).

• **Espesor del engrosamiento**

Se midió el máximo espesor del engrosamiento observado en cada uno de los segmentos traqueales (Figuras 86 y 87).

Además se valoró la evolución del espesor del engrosamiento de día 30 a día 90.

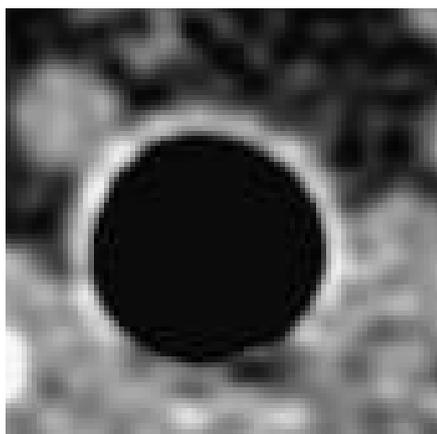


Figura 86. Imagen TC. Sin engrosamiento

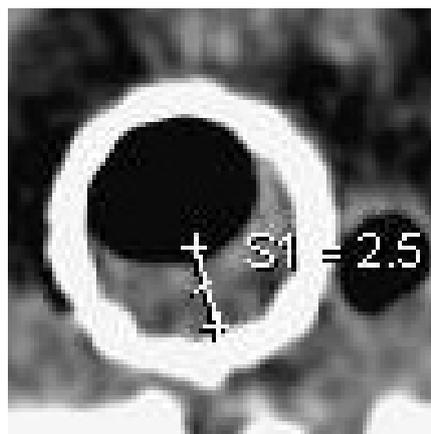


Figura 87. Imagen TC. Engrosamiento de 2,5 mm

• Presencia de granuloma

Se evaluó la presencia de imagen compatible con granuloma así como la localización en el corte axial en cada uno de los segmentos estudiados.

Se clasificaron los resultados en función del número de localizaciones en las que se observó esta imagen.

- 0: Sin imagen compatible con granuloma (Figura 88)
- 1: Imagen compatible con granuloma en una localización (D, LI, V, LD) (Figura 89)
- 2: Imagen compatible con granuloma en dos localizaciones (D, LI, V, LD) (Figura 90)
- 3: Imagen compatible con granuloma en tres localizaciones (D, LI, V, LD) (Figura 91)
- 4: Imagen compatible con granuloma en cuatro localizaciones (D, LI, V, LD) (Figura 92)

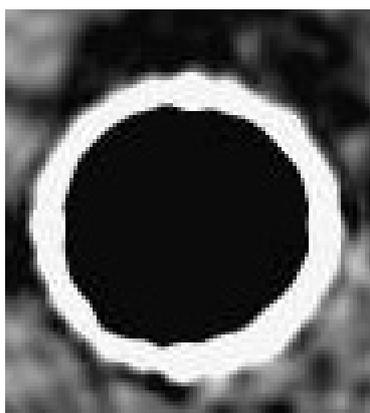


Figura 88. Imagen TC. No hay imagen compatible con granuloma

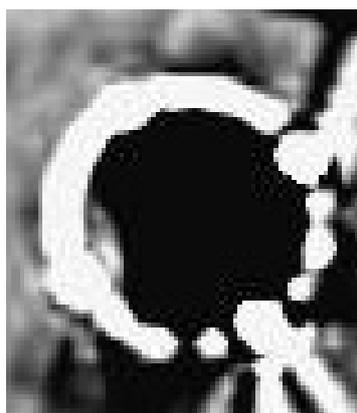


Figura 89. Imagen TC. Imagen compatible con granuloma en una localización (LI)

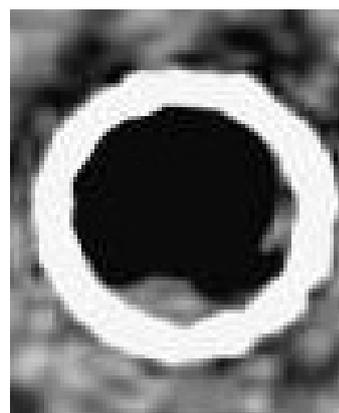


Figura 90. Imagen TC. Imagen compatible con granuloma en dos localizaciones (D y LD)

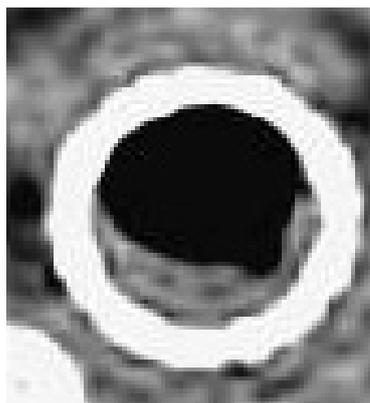


Figura 91. Imagen TC. Imagen compatible con engrosamiento en tres localizaciones (D, LI y LD)

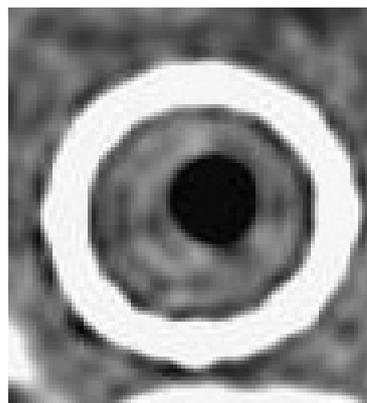


Figura 92. Imagen TC. Imagen compatible con engrosamiento en cuatro localizaciones (D, LI, V y LD)

Una vez obtenido el valor total por segmento, se realizó la suma de los valores obtenidos en todos los segmentos de cada animal. De esta manera se obtuvo un valor por animal para día 30 y otro para día 90 en función del número de puntos en los que se había formado granuloma, tanto en una visión axial como longitudinal, existiendo 20 posibles puntos de aparición de granuloma.

Además, para estudiar la evolución en el número de puntos con granuloma, se hizo la diferencia entre el valor obtenido para cada animal a día 90 y día 30 (<0: disminuyen, =0: se mantienen, >0: aumentan).

- **Porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal**

En cada uno de los segmentos estudiados, se midió el área de luz libre (Figura 93), el área que ocupa la luz del stent (Figura 94) y el área de luz traqueal (Figura 95), mediante el programa Adobe Photoshop CS2. Con esos datos se obtuvo, en caso de haberlo, el porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal.

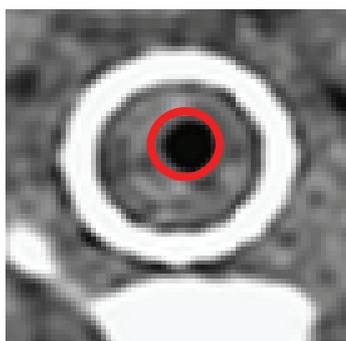


Figura 93. Medida de área de luz libre

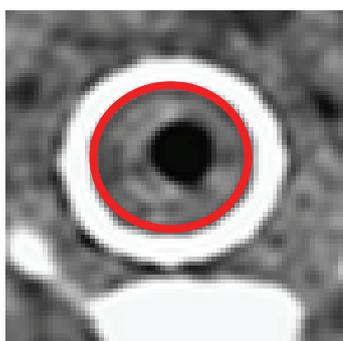


Figura 94. Medida de área de luz del stent

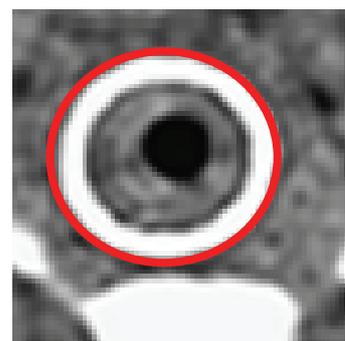


Figura 95. Medida de área de luz traqueal

Los resultados se clasificaron en función del porcentaje de estenosis observada.

- 0: Estenosis 0%
- 1: Estenosis >0% - ≤20%
- 2: Estenosis >20% - ≤40%

- 3: Estenosis >40% - ≤60%
- 4: Estenosis >60% - ≤80%
- 5: Estenosis >80% - 100%

Una vez obtenido el valor por segmento, se sumaron los valores de todos los segmentos para conseguir un valor por animal a día 30 y otro a día 90. Con el objetivo de estudiar la evolución del grado de estenosis se creó una nueva variable como resultado de la diferencia entre el día 90 y el 30.

6.4.6. Eutanasia

El día 90 post-implantación del stent se procedió al sacrificio del animal mediante la administración intravenosa de pentobarbital sódico (120 mg/Kg/iv) (Dolethal®. Vétoquinol, Francia).

6.4.7. Endoscopia traqueal

Se realizó una endoscopia traqueal de forma programada una vez sacrificado el animal, o inmediatamente después de su muerte, con el objetivo de valorar macroscópicamente el estado endoluminal de la tráquea.

Se realizó una incisión longitudinal en la región ventral de cuello, disecando los planos musculares hasta acceder a la tráquea. Se realizó una incisión en el ligamento cricotiroideo. A través del orificio realizado, se introdujo una óptica de 30° y 4 mm de diámetro (Karl Storz, Hopkins II), conectada a una cámara Karl Storz-Endoscope Telecam SL pal 202120 20, con una fuente de luz Karl Storz-Endoscope Xenon nova 300 201340 20 (Figuras 96 y 97).



Figura 96. Realización de endoscopia traqueal



Figura 97. Óptica de 30° y 4 mm de diámetro (Karl Storz, Hopkins II)



En la endoscopia traqueal se valoraron los siguientes aspectos: reepitelización del stent, congestión, inflamación, retención de secreciones, reacción fibrosa laminar, presencia y localización de imágenes compatibles con granuloma y grado de estenosis traqueal.

• Reepitelización del stent

Tras la implantación del stent, el epitelio de la vía respiratoria tiende a cubrir este dispositivo para tapizar de nuevo toda la superficie endoluminal. Se valoró el grado de crecimiento del epitelio traqueal sobre la superficie del stent, clasificándose en tres grados:

- No hay reepitelización porque se observan los alambres metálicos
- Reepitelización parcial, porque a pesar de observarse los alambres metálicos, hay parte del stent cubierto de epitelio (Figura 98)
- Reepitelización total, porque todo el stent ha sido recubierto por epitelio traqueal (Figura 99)



Figura 98. Imagen endoscópica. Reepitelización parcial

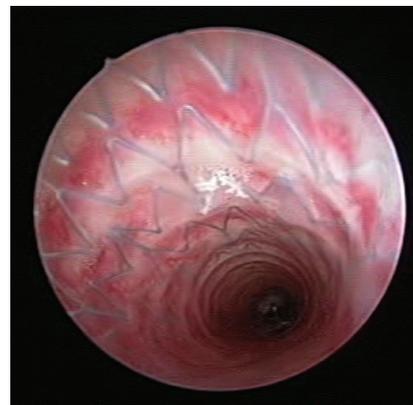


Figura 99. Imagen endoscópica. Reepitelización total

• Congestión de la mucosa traqueal

Se estudió el grado de enrojecimiento detectado dividiéndose en:

- Ausencia de congestión (Figura 100)
- Congestión leve, de coloración anaranjada, tenue o con zonas parcheadas (Figura 101)
- Congestión severa, rojo intenso (Figura 102)



Figura 100. Imagen endoscópica. Ausencia de congestión



Figura 101. Imagen endoscópica. Congestión leve



Figura 102. Imagen endoscópica. Congestión severa

- **Inflamación de la mucosa traqueal**

Es la alteración de la mucosa con fenómenos de congestión, irrisación y engrosamiento. En función del grado de alteración de estos fenómenos se clasifica en tres grados:

- Ausencia de inflamación (Figura 103)
- Inflamación leve (Figura 104)
- Inflamación severa (Figura 105)



Figura 103. Imagen endoscópica. Ausencia de inflamación



Figura 104. Imagen endoscópica. Inflamación leve



Figura 105. Imagen endoscópica. Inflamación severa

- **Retención de secreciones**

Se valoró la cantidad de secreciones acumuladas en la luz traqueal:

- Ausencia de secreciones (Figura 106)
- Leve retención de secreciones (Figura 107)
- Abundante retención de secreciones (Figura 108)

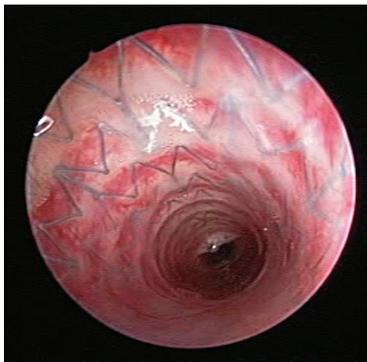


Figura 106. Imagen endoscópica. Ausencia de secreciones



Figura 107. Imagen endoscópica. Leve retención de secreciones



Figura 108. Imagen endoscópica. Abundante retención de secreciones

- **Reacción fibrosa laminar**

Se valoró la presencia de bandas fibrosas blanquecinas. Según la concentración de estas láminas se clasificó en:

- Ausencia de reacción fibrosa (Figura 109)
- Baja concentración de bandas fibrosas (Figura 110)
- Elevada concentración de bandas fibrosas (Figura 111)



Figura 109. Imagen endoscópica. Ausencia de reacción fibrosa



Figura 110. Imagen endoscópica. Baja concentración de bandas fibrosas



Figura 111. Imagen endoscópica. Elevada concentración de bandas fibrosas

- **Presencia y localización de imagen compatible con granuloma**

Se tuvo en cuenta la presencia de engrosamientos puntuales compatibles con granuloma, así como su localización.

- Ausencia de imagen compatible con granuloma (Figura 112)
- Presencia de imagen compatible con granuloma (Figura 113)

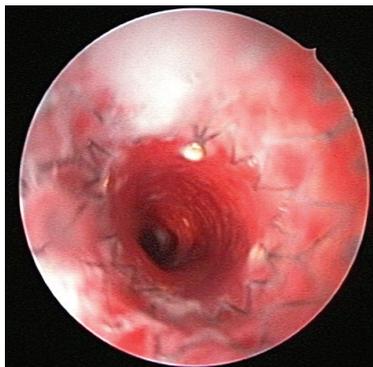


Figura 112. Imagen endoscópica. Ausencia de imagen compatible con granuloma



Figura 113. Imagen endoscópica. Imagen compatible con granuloma

Asimismo, en función de su localización longitudinal se clasificaron en

- Proximal: Apareció en el centímetro proximal del stent
- Intermedio: Apareció en los dos centímetros centrales del stent
- Distal: Apareció en el centímetro distal del stent

Según su localización transversal se dividieron en según el mismo criterio usado en la Figura 72:

- Dorsal: Apareció en la región dorsal
- Ventral: Apareció en la región ventral
- Lateral: Apareció tanto en la región lateral derecha o izquierda

- **Grado de estenosis traqueal**

Se valoró el grado de estenosis detectada, clasificándose en:

- Sin estenosis (Figura 114)
- Estenosis leve <30% (Figura 115)
- Estenosis grave > 60% (Figura 116)

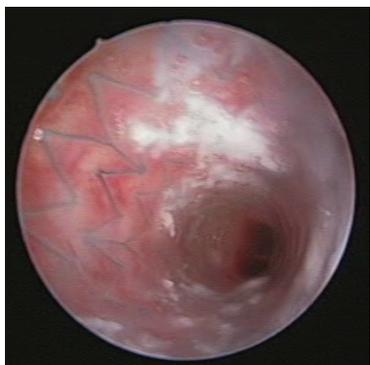


Figura 114. Imagen endoscópica. Sin estenosis

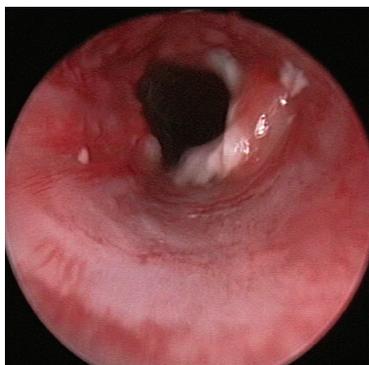


Figura 115. Imagen endoscópica. Estenosis leve

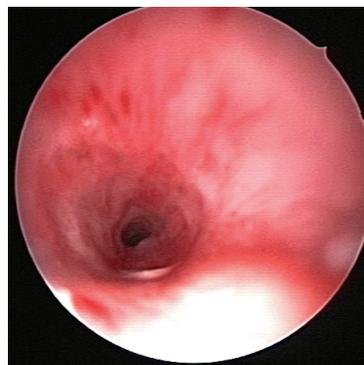


Figura 116. Imagen endoscópica. Estenosis grave

Además se tuvo en cuenta la localización de la estenosis en caso de observarla:

- Proximal: Apareció en el centímetro proximal del stent
- Intermedio: Apareció en los dos centímetros centrales del stent
- Distal: Apareció en el centímetro distal del stent

6.4.8. Estudio morfológico macroscópico

Se llevó a cabo una disección cuidadosa de la tráquea desde el nivel de la glotis hasta la bifurcación bronquial caudal a la carina traqueal (Figuras 117 y 118) y se colocó una sutura en el extremo proximal de la tráquea para la correcta orientación de la muestra. Una vez extraída la tráquea (Figura 119), se realizó la valoración macroscópica y se fijó en formaldehído 10%.

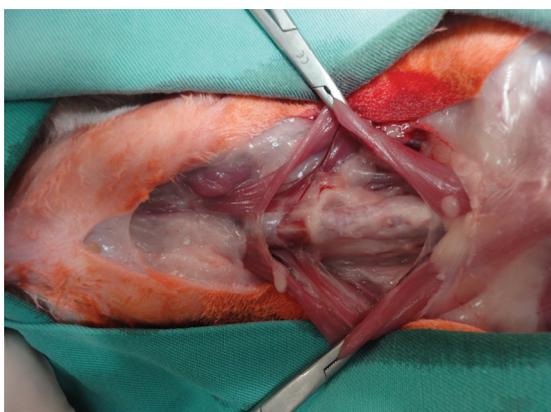


Figura 117. Disección de la tráquea

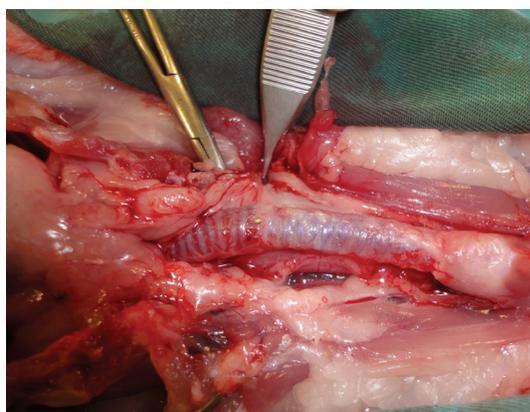


Figura 118. Disección de la tráquea



Figura 119. Tráquea de un animal control negativo (sin stent)



Macroscópicamente se valoró: relación del stent respecto a la pared traqueal, neovascularización y afectación del tejido circundante.

• Relación del stent respecto a la pared traqueal

Se ponderó la reacción macroscópica de la pared traqueal según el grado de visibilidad del stent a través de la pared. En algunos casos la malla del stent no sólo era visible, sino que llegaba a atravesar el espesor de la pared traqueal.

- Se visualiza (Figura 120)
- No se visualiza por engrosamiento de la tráquea (Figura 121)
- Exteriorización del stent a través de la pared traqueal (Figura 122)



Figura 120. Imagen macroscópica. Visualización del stent



Figura 121. Imagen macroscópica. Sin visualización del stent



Figura 122. Imagen macroscópica. Exteriorización del stent

- **Neovascularización**

Se tuvo en cuenta la formación de nuevos vasos sanguíneos macroscópicos en la pared de la tráquea. Según la concentración de estos vasos se clasificó:

- Sin neovascularización (Figura 123)
- Neovascularización ligera porque hubo baja concentración de nuevos vasos (Figura 124)
- Neovascularización severa porque se formó gran cantidad de vasos nuevos (Figura 125)



Figura 123. Imagen macroscópica.
Sin neovascularización



Figura 124. Imagen macroscópica.
Neovascularización ligera



Figura 125. Imagen macroscópica.
Neovascularización severa

- **Afectación del tejido circundante**

Durante la disección de la pieza anatómica, se observó la formación de adherencias entre la tráquea y el tejido circundante, fundamentalmente esófago y músculos.

- No se observaron adherencias (Figura 126)
- Se detectaron adherencias (Figura 127)



Figura 126. Imagen macroscópica.
Ausencia de adherencias

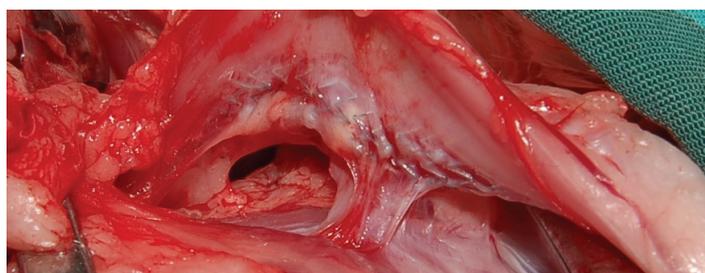


Figura 127. Imagen macroscópica.
Presencia de adherencias

6.4.9. Estudio histológico microscópico

6.4.9.1. Procesado de la muestra

Una vez fijada la tráquea se procedió al tallado y posterior inclusión de la misma, que fue diferente según la muestra correspondiese a los casos control o a los casos con stent colocado en la tráquea.

- **Casos control (sin stent):** Tomando como referencia la carina se obtuvo una pieza cilíndrica de 4 cm donde debería estar colocado el stent en caso de haberlo implantado, que se procedió a cortar en secciones de 5 mm de grosor (Figura 128). Una vez obtenidas todas las secciones de la pieza en los cassettes correspondientes se procesaron de forma automática para su inclusión en parafina al día siguiente. Confeccionados los bloques, se obtuvieron los cortes histológicos a 3-5 μm y fueron teñidos con Hematoxilina-Eosina.

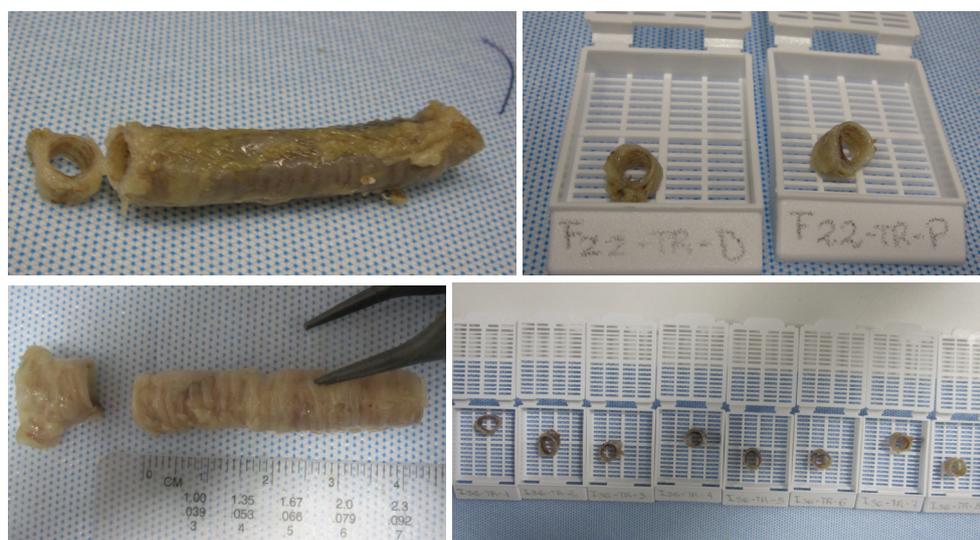


Figura 128. Tallado de tráquea del grupo control

- **Casos con stent:** Se cortaron dos secciones de 5 mm de grosor a cada extremo del stent y se colocaron en los cassettes correspondientes para su posterior inclusión en parafina y tinción según los métodos citados anteriormente (Figuras 129 y 130).



Figura 129. Procesado del extremo proximal al stent de una tráquea del grupo Zilver® PTX® para su inclusión en parafina

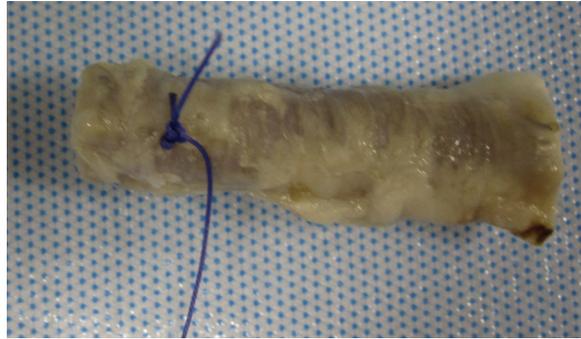


Figura 130. Sutura colocada en el extremo proximal para la correcta orientación de la muestra en su procesamiento

La pieza restante se procesó de manera diferente. Se incluyó en resina de tipo metilmetacrilato para poder obtener cortes histológicos del stent dentro de la tráquea (Figura 131). Los cortes se llevaron a cabo con un microtomo EXACT (Zeiss) con la sierra de diamante por la región central y los extremos proximal y distal del stent (Figuras 132 y 133), para poder confeccionar los bloques de los que posteriormente se obtendrían los cortes histológicos por desbastación.

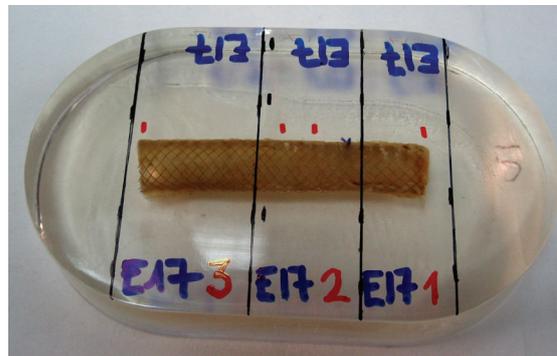


Figura 131. Inclusión en metilmetacrilato de la parte de tráquea con stent implantado

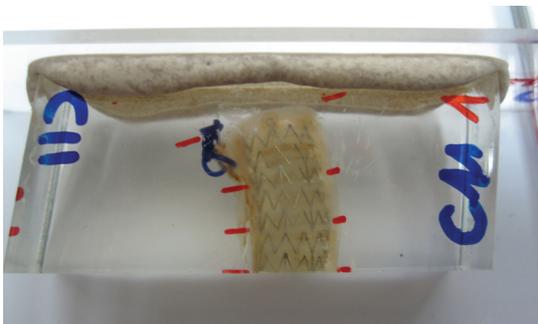


Figura 132. Sección del bloque de metacrilato por la región central

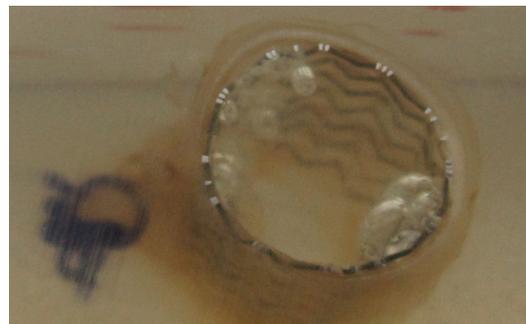


Figura 133. Vista axial del corte de la muestra incluida en metilmetacrilato

6.4.9.2. Interpretación y estratificación de los hallazgos

Para valorar los diferentes parámetros estudiados, la tráquea se dividió en varios segmentos (Figura 134):

- Proximal (P): Se valoró el corte inmediatamente anterior al extremo proximal del stent
- 0 cm (0): Se valoró el corte en el extremo proximal del stent
- 2 cm (2): Se valoró el corte a 2 cm del extremo proximal al stent
- 4 cm (4): Se valoró el corte en el extremo distal del stent
- Distal (D): Se valoró el corte inmediatamente posterior al extremo distal del stent

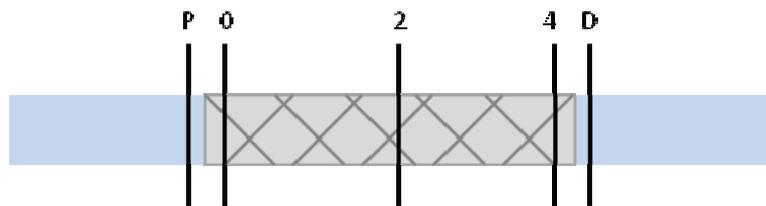


Figura 134. Localización de los cortes histológicos



En el estudio histológico, mediante un microscopio Nikon Eclipse 80i con cámara acoplada Nikon digital camera DXM1200C, se valoraron los siguientes parámetros: engrosamiento epitelial, engrosamiento subepitelial, alteración epitelial, metaplasia escamosa, neovascularización, inflamación aguda, inflamación crónica y presencia de granuloma.

Se realizó un análisis estadístico por segmentos, así como un índice para valorar cada tipo de stent en conjunto.

Para hallar el valor del grado de engrosamiento epitelial de cada animal se sumaron los valores de cada uno de los segmentos medidos. Una vez obtenidos se realizó el estudio estadístico tal y como se describe en el apartado 6.4.10.

• Engrosamiento epitelial

Mediante el programa Nikon ACT-1C Software 1.02 for DXM1200C se midió el grosor del epitelio traqueal. En función del resultado se clasificaron las muestras según la siguiente escala:

- 0: Sin engrosamiento ($\leq 50 \mu\text{m}$) (Figura 135)
- 1: Engrosamiento ligero ($>50-100 \mu\text{m}$) (Figura 136)
- 2: Engrosamiento moderado ($>100-150 \mu\text{m}$) (Figura 137)
- 3: Engrosamiento severo ($>150 \mu\text{m}$) (Figura 138)

En caso de que el epitelio se encontrara destruido, fue clasificado como no valorable ya que no fue posible cuantificar su espesor, y no se le atribuyó ningún valor.

Para hallar el valor del grado de engrosamiento epitelial de cada animal se sumaron los valores de cada uno de los segmentos medidos.

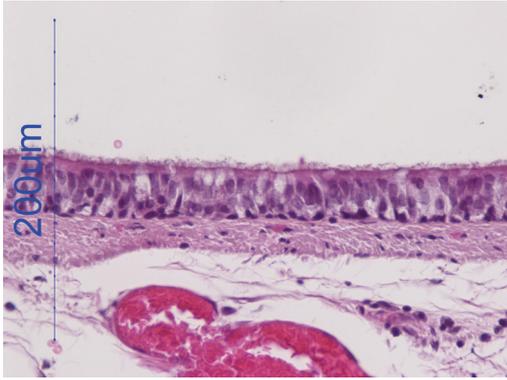


Figura 135. Imagen microscópica, H-E, 40X. Sin engrosamiento

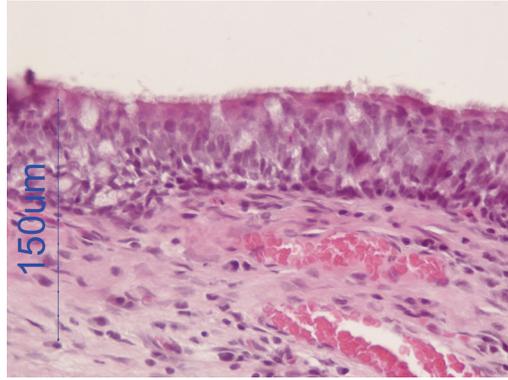


Figura 136. Imagen microscópica, H-E, 40X. Engrosamiento ligero

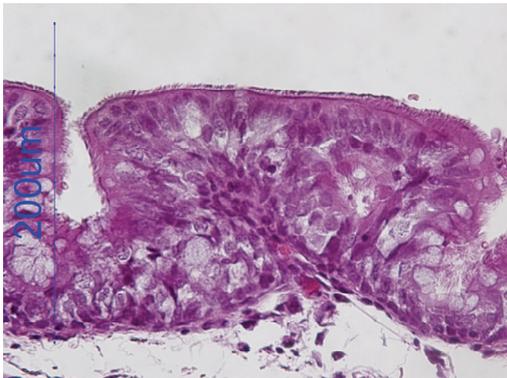


Figura 137. Imagen microscópica, H-E, 40X. Engrosamiento moderado

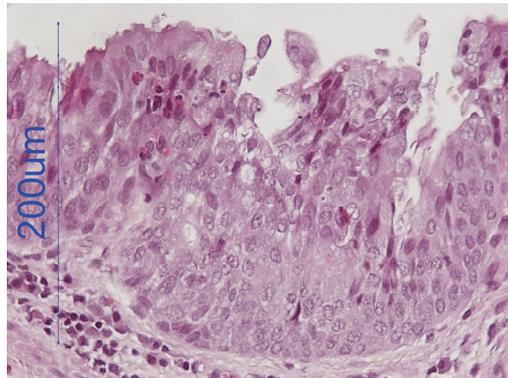


Figura 138. Imagen microscópica, H-E, 40X. Engrosamiento severo

• **Engrosamiento subepitelial**

Se midió el espesor de la región subepitelial que abarca desde la membrana basal, hasta el inicio del cartílago.

En función de su espesor se clasificó:

- 0: Sin engrosamiento ($\leq 400 \mu\text{m}$) (Figura 139)
- 1: Engrosamiento ligero ($>400-600 \mu\text{m}$) (Figura 140)
- 2: Engrosamiento moderado ($>600-800 \mu\text{m}$) (Figura 141)
- 3: engrosamiento severo ($>800 \mu\text{m}$) (Figura 142)

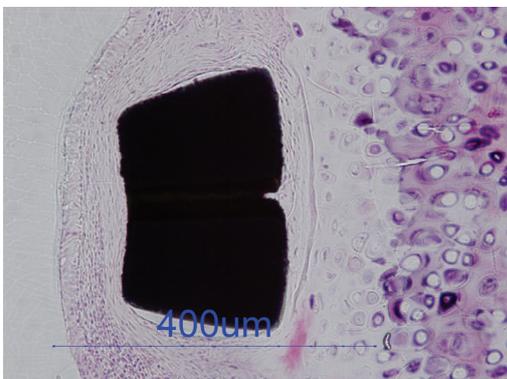


Figura 139. Imagen microscópica, H-E, 20X. Sin engrosamiento

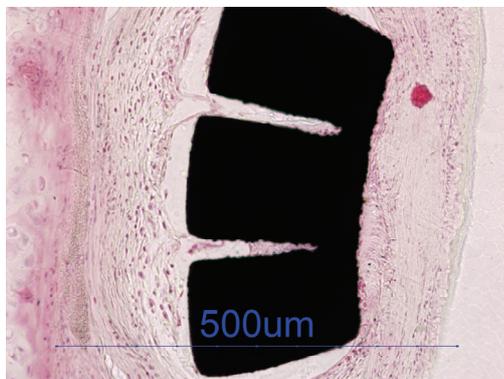


Figura 140. Imagen microscópica, H-E, 20X. Engrosamiento ligero

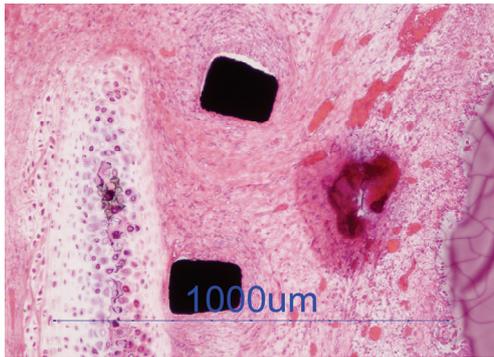


Figura 141. Imagen microscópica, H-E, 20X. Engrosamiento moderado

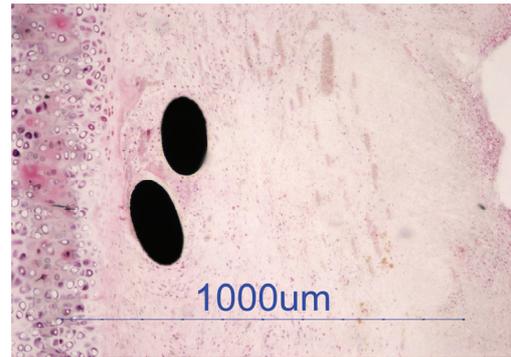


Figura 142. Imagen microscópica, H-E, 10X. Engrosamiento severo

• Alteración epitelial

El grado de alteración epitelial se valoró en función de los tipos celulares presentes, ya que las células caliciformes aumentan cuanto mayor es la alteración. De esta forma se clasificaron en:

- 0: Sin alteración (30% células caliciformes y 70% células ciliadas) (Figura 143)
- 1: Alteración ligera (30-50% células caliciformes y 70-50% células ciliadas) (Figura 144)
- 2: Alteración moderada (50-70% células caliciformes y 30-50% células ciliadas) (Figura 145)
- 3: Alteración severa (>70% células caliciformes y <30% células ciliadas) (Figura 146)
- 4: Epitelio destruido (Figura 147)

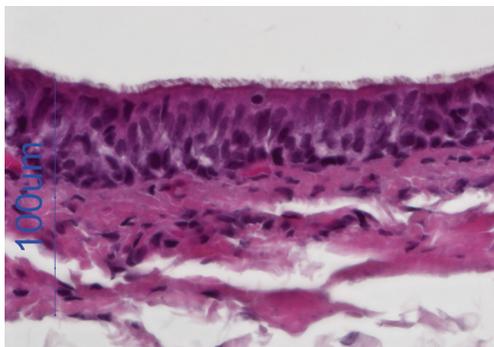


Figura 143. Imagen microscópica, H-E, 60X. Sin alteración

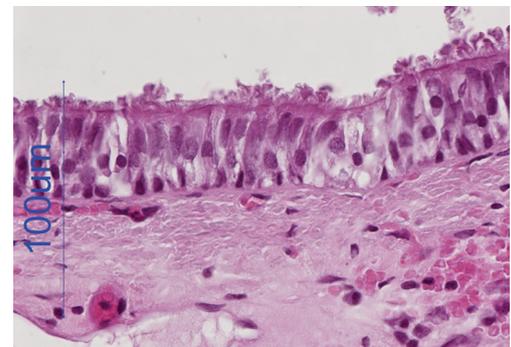


Figura 144. Imagen microscópica, H-E, 60X. Alteración ligera

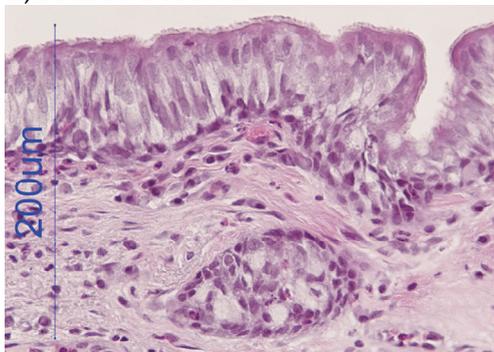


Figura 145. Imagen microscópica, H-E, 60X. Alteración moderada

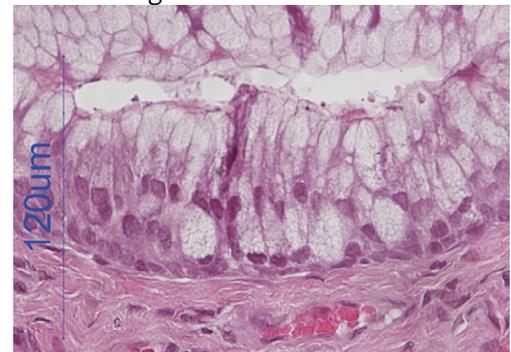


Figura 146. Imagen microscópica, H-E, 60X. Alteración severa

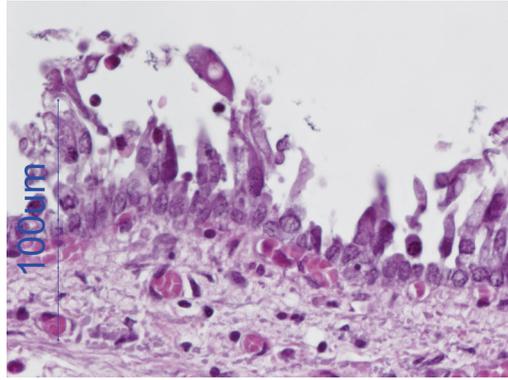


Figura 147. Imagen microscópica, H-E, 60X.
No valorable

- **Metaplasia escamosa**

Se tuvo en cuenta la modificación del epitelio traqueal normal y su transformación, de manera que se detectó la existencia de focos de metaplasia escamosa.

- 0: Ausencia de focos de metaplasia escamosa (Figura 148)
- 1: Presencia de focos de metaplasia escamosa (Figura 149)

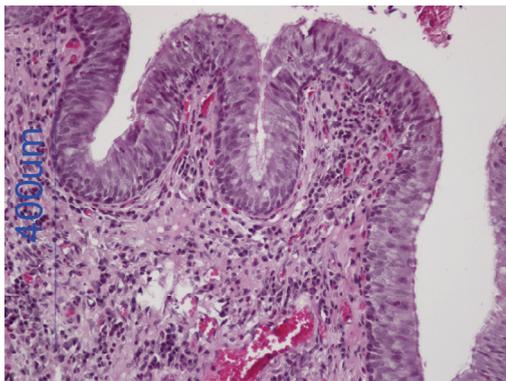


Figura 148. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Ausencia de metaplasia escamosa

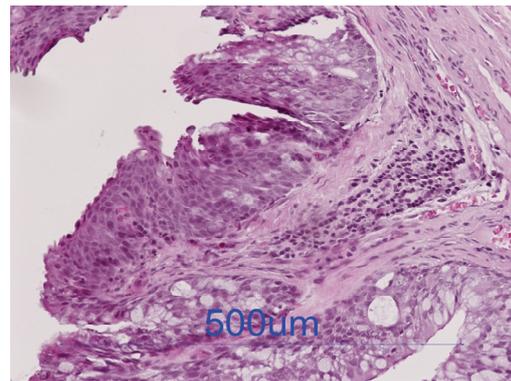


Figura 149. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Metaplasia escamosa

- **Neovascularización**

Se llevó a cabo la evaluación de la formación de nuevos vasos mediante la cuantificación de éstos en 8 campos observados con el objetivo de 20x.

En función de la cantidad de nuevos vasos se clasificó:

- 0: Sin alteración de la cantidad (<5 vasos/campo) (Figura 150)
- 1: Ligero aumento de la cantidad (5-15 vasos/campo) (Figura 151)
- 2: Grave aumento de la cantidad (>15 vasos/campo) (Figura 152)

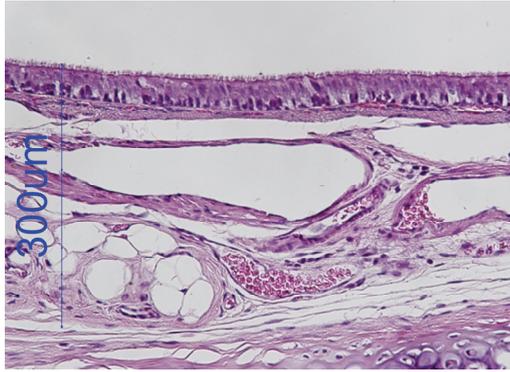


Figura 150. Imagen microscópica, H-E, 20X. Sin alteración de la cantidad

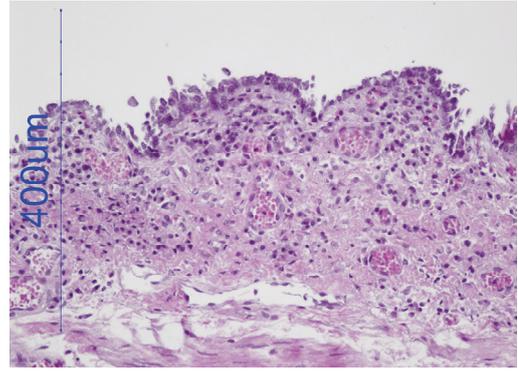


Figura 151. Imagen microscópica, H-E, 20X. Ligeramente aumento de la cantidad

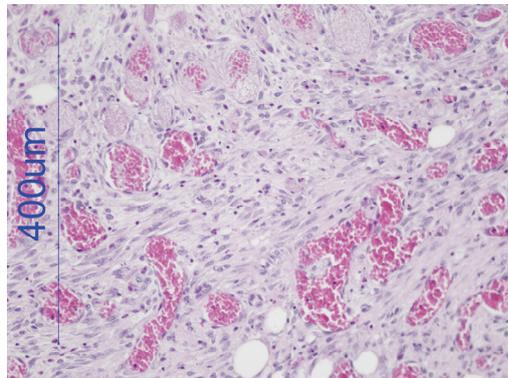


Figura 152. Imagen microscópica, H-E, 20X. Grave aumento de la cantidad

• Inflamación aguda

Se evaluó la presencia de células inflamatorias (sobre todo neutrófilos). Dependiendo de la concentración de las mismas se graduó la intensidad de la reacción inflamatoria:

- 0: Sin inflamación aguda (Figura 153)
- 1: Inflamación aguda ligera (1-10 focos inflamatorios) (Figura 154)
- 2: Inflamación aguda moderada (más de 10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración) (Figura 155)
- 3: Inflamación aguda severa (inflamación generalizada a elevada concentración) (Figura 156)

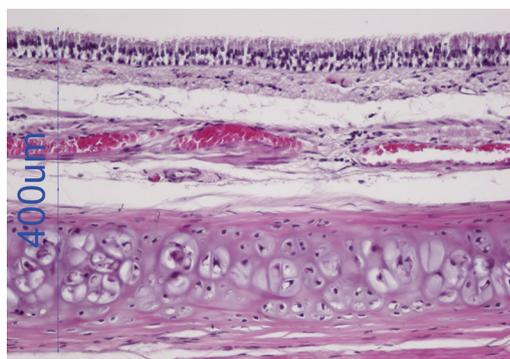


Figura 153. Imagen microscópica, H-E, 20X. Sin inflamación aguda

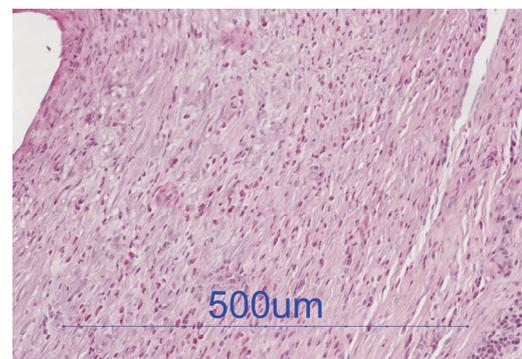


Figura 154. Imagen microscópica, H-E, 20X. Inflamación aguda ligera

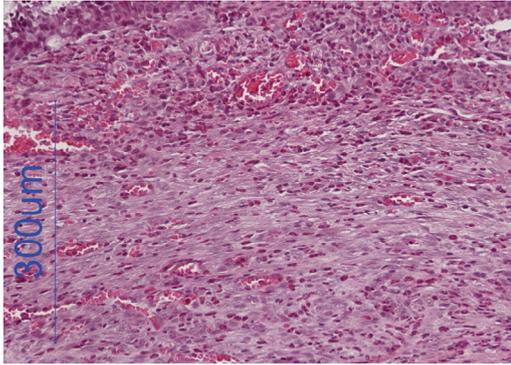


Figura 155. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Inflamación aguda moderada

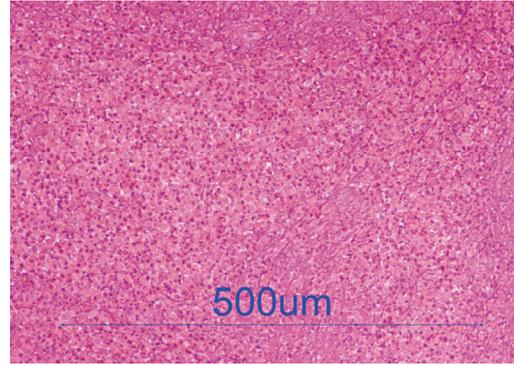


Figura 156. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Inflamación aguda severa

• Inflamación crónica

Así como la inflamación aguda, la presencia de células inflamatorias características de la inflamación crónica (sobre todo linfocitos e histiocitos) se clasificó de la misma forma:

- 0: Sin inflamación crónica (Figura 157)
- 1: Inflamación crónica ligera (1-10 focos inflamatorios) (Figura 158)
- 2: Inflamación crónica moderada (más de 10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración) (Figura 159)
- 3: Inflamación crónica severa (inflamación generalizada a elevada concentración) (Figura 160)

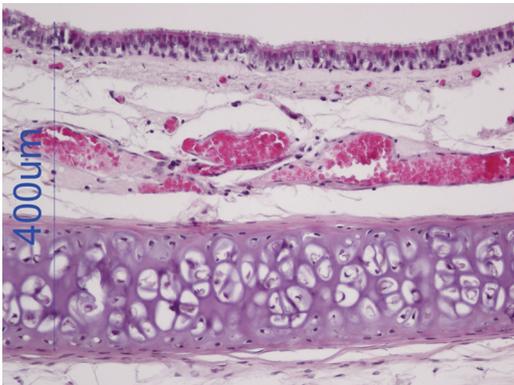


Figura 157. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Sin inflamación crónica

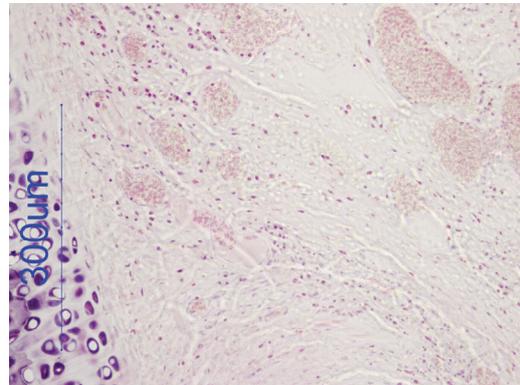


Figura 158. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Inflamación crónica ligera

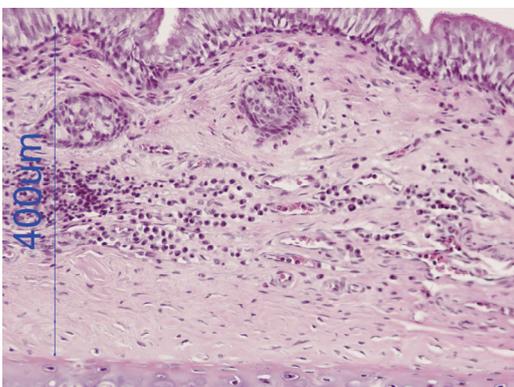


Figura 159. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Inflamación crónica moderada

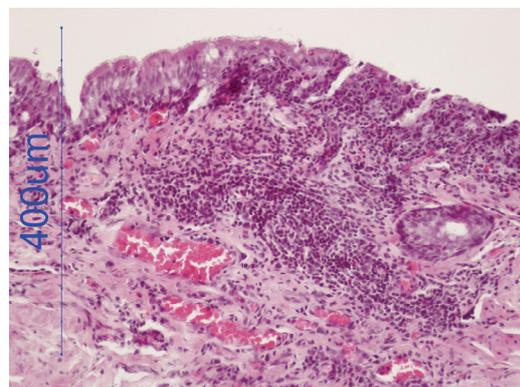


Figura 160. Imagen microscópica, H-E, 20X.
Inflamación crónica severa

- **Presencia de granuloma**

En la valoración de las muestras histológicas se tuvo en cuenta la presencia y número de granulomas formados

- 0: Sin formación de granuloma (Figura 161)
- 1: Presencia de granuloma aislado (Figura 162)
- 2: Presencia de más de un granuloma (Figura 163)

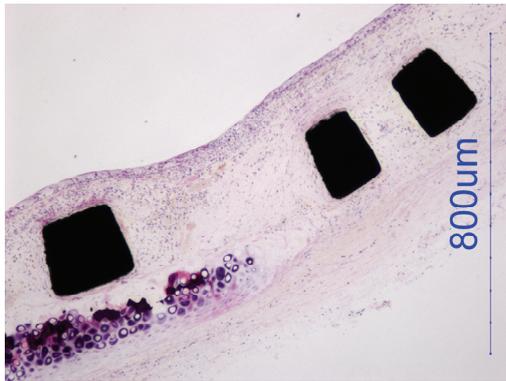


Figura 161. Imagen microscópica, H-E, 10X. Ausencia de imagen compatible con granuloma

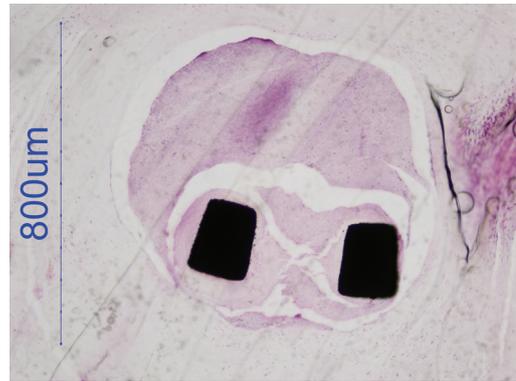


Figura 162. Imagen microscópica, H-E, 10X. Imagen compatible con granuloma aislado

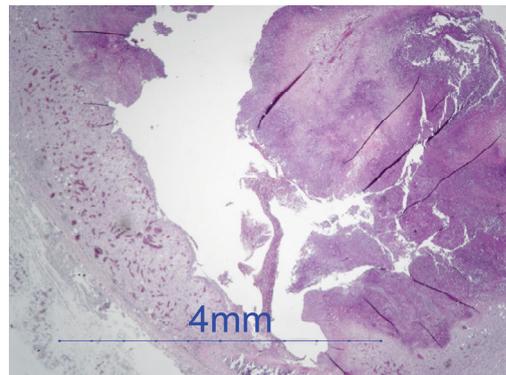


Figura 163. Imagen microscópica, H-E, 10X. Imagen compatible con más de un granuloma

6.4.10. Análisis estadístico

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencias (expresadas en %), mientras que las variables cuantitativas se describieron usando la media y la desviación estándar (DE).

Para comparar variables cualitativas se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, y cuando ésta no fue válida la prueba exacta de Fisher o la prueba de Likelihood Ratio.

Previa a la comparación de medias de las variables cuantitativas se contrastó la distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En caso de las variables con distribución normal se compararon las medias con las pruebas de t de Student para muestras independientes (dos medias) o el análisis de varianza ANOVA (más de dos medias), mientras que para datos no compatibles con una distribución

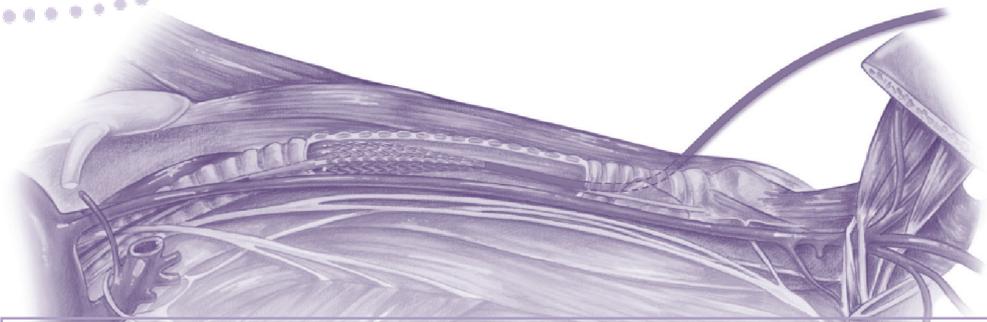
normal se aplicaron las pruebas de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, respectivamente.

En el caso de comparación de variables ordinales se utilizó la prueba de Wilcoxon, mientras que las curvas de supervivencia fueron analizadas mediante la prueba de Kaplan-Meier.

Complementariamente una vez obtenidos los resultados se valoró la correlación entre ellos a dos niveles: correlación entre el mismo parámetro valorado en diferentes pruebas diagnósticas y correlación entre diferentes parámetros, mediante el cálculo de los coeficientes de correlación de Spearman (ρ) y sus correspondientes coeficientes de determinación (ρ^2).

También se evaluó el nivel de acuerdo entre las pruebas diagnósticas empleadas (tomografía computarizada, endoscopia e histología) para establecer la presencia o ausencia de estenosis traqueal y granulomas a los 90 días post-implantación del stent. Para ello, se calculó el coeficiente Kappa de Cohen (κ) que permite establecer el grado de concordancia de los resultados de dos pruebas diagnósticas (Thrusfield, 2007).

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS Statistics 17.0 for Windows, estableciéndose un error alfa igual a 0,05.



7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. Elección del modelo de implantación del stent en el modelo animal

No se observaron fallecimientos ni complicaciones en ninguno de los animales estudiados con las diferentes técnicas.

Los resultados de la valoración de cada una de las técnicas quedan reflejados en la Tabla 12, donde se aprecia que la mejor técnica es la que mayor cantidad de puntos suma, es decir, la implantación mediante punción percutánea.

Hubo diferencias significativas en todos los parámetros valorados, excepto en la similitud a la técnica de implantación en humana. En la suma total de puntos entre los tres procedimientos, el resultado fue desfavorable a la implantación mediante traqueostomía, siendo la implantación percutánea la mejor valorada y por tanto la elegida.

Tras la obtención de estos resultados se llevó a cabo el análisis estadístico de los mismos de forma individual (Tabla 13a) y conjunta (Tabla 13b).

Tabla 12. Relación de puntos de cada una de las técnicas valoradas

	Implantación a través de la glotis			Implantación mediante traqueostomía			Implantación mediante punción percutánea		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Investigador									
Similitud a técnica de implantación en humana	2	1	2	0	1	0	0	1	1
Riesgo de provocar espasmo de glotis	0	0	0	0	1	0	2	2	1
Grado de invasividad	2	2	2	0	0	0	1	2	1
Facilidad de manipulación	0	0	1	1	1	0	2	2	2
Interferencias en mantenimiento anestésico	0	1	0	1	1	1	2	1	2
Dificultad de la técnica	0	1	1	1	1	0	2	2	2
Equipamiento necesario	0	1	0	1	1	1	2	2	2
Complicaciones quirúrgicas	2	1	2	0	0	0	1	2	1
Interferencia con resultados posteriores	2	2	2	0	1	0	1	1	1
Puntuación total	33			12			41		

Tabla 13a. Resultados individuales del estudio estadístico de las técnicas de implantación

		n	Media ± DE	min	Max	p*
Similitud a la técnica de implantación en humana	A través de la glotis	3	1,66 ± 0,57 ^a	1	2	0,068
	Traqueostomía	3	0,33 ± 0,57 ^b	0	1	
	Implantación percutánea	3	0,67 ± 0,57 ^{ab}	0	1	
	Total	9	0,89 ± 0,78	0	2	
Riesgo de provocar espasmo de glotis	A través de la glotis	3	0,00 ± 0,00 ^a	0	0	0,011
	Traqueostomía	3	0,33 ± 0,57 ^a	0	1	
	Implantación percutánea	3	1,66 ± 0,57 ^b	1	2	
	Total	9	0,66 ± 0,86	0	2	
Grado de invasividad	A través de la glotis	3	2,00 ± 0,00 ^a	2	2	0,001
	Traqueostomía	3	0,00 ± 0,00 ^b	0	0	
	Implantación percutánea	3	1,33 ± 0,57 ^c	1	2	
	Total	9	1,11 ± 0,92	0	2	
Facilidad de manipulación	A través de la glotis	3	0,33 ± 0,57 ^a	0	1	0,011
	Traqueostomía	3	0,67 ± 0,57 ^a	0	1	
	Implantación percutánea	3	2,00 ± 0,00 ^b	2	2	
	Total	9	1,00 ± 0,86	0	2	
Interferencias en el mantenimiento anestésico	A través de la glotis	3	0,33 ± 0,57 ^a	0	1	0,037
	Traqueostomía	3	1,00 ± 0,00 ^a	1	1	
	Implantación percutánea	3	1,66 ± 0,57 ^b	1	2	
	Total	9	1,00 ± 0,70	0	2	
Dificultad de la técnica	A través de la glotis	3	0,67 ± 0,57 ^a	0	1	0,020
	Traqueostomía	3	0,67 ± 0,57 ^a	0	1	
	Implantación percutánea	3	2,00 ± 0,00 ^b	2	2	
	Total	9	1,10 ± 0,78	0	2	
Equipamiento necesario	A través de la glotis	3	0,30 ± 0,57 ^a	0	1	0,003
	Traqueostomía	3	1,00 ± 0,00 ^b	1	1	
	Implantación percutánea	3	2,00 ± 0,00 ^c	2	2	
	Total	9	1,10 ± 0,78	0	2	
Complicaciones quirúrgicas	A través de la glotis	3	1,66 ± 0,57 ^a	1	2	0,011
	Traqueostomía	3	0,00 ± 0,00 ^b	0	0	
	Implantación percutánea	3	1,33 ± 0,57 ^a	1	2	
	Total	9	1,00 ± 0,86	0	2	
Interferencia con los resultados posteriores	A través de la glotis	3	2,00 ± 0,00 ^a	2	2	0,033
	Traqueostomía	3	0,33 ± 0,57 ^b	0	1	
	Implantación percutánea	3	1,00 ± 0,00 ^c	1	1	
	Total	9	1,10 ± 0,78	0	2	

*Significación según ANOVA

Valores con superíndices iguales dentro de cada segmento, indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

Tabla 13b. Resultados acumulados del estudio estadístico de las técnicas de implantación

		n	Media ± DE	min	Max	p*
Suma total	A través de la glotis	3	9,00 ± 1,00 ^a	8,00	10,00	0,002
	Traqueostomía	3	4,33 ± 2,51 ^b	2,00	7,00	
	Implantación percutánea	3	13,61 ± 1,15 ^c	13,00	15,00	
	Total	9	9,00 ± 4,30	2,00	15,00	

*Significación según ANOVA

Valores con superíndices iguales dentro de cada segmento, indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

7.2. Descripción de los grupos experimentales

Se trabajó con una muestra total de 40 animales divididos en cuatro grupos de 10 individuos correspondientes a los cuatro tipos de tratamientos

El peso medio de los animales fue de $3,95 \pm 0,48$ kg, con un mínimo de 3,0 kg y un máximo de 5,4 kg; no observándose diferencias significativas entre los grupos (Tabla 14).

Tabla 14. Pesos (kg) según el tratamiento

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	3,96 ± 0,51	3,3	5,1
Wallstent™	10	3,87 ± 0,46	3,0	4,6
Zilver® Flex™	10	4,16 ± 0,49	3,6	5,4
Zilver® PTX®	10	3,83 ± 0,45	3,2	4,7
Total	40	3,95 ± 0,48	3,0	5,4

Significación según ANOVA, p=0,429

7.3. Resultados globales

7.3.1. Éxito técnico

Una vez elegida la técnica de implantación del stent en el modelo animal, el éxito técnico fue del 100% en los 40 individuos de la serie. No se produjeron complicaciones ni muertes durante las sesiones de implantación.

7.3.2. Mortalidad de la serie

Los animales fueron sacrificados 90 días tras el tratamiento. Sin embargo durante este periodo de tiempo se produjeron bajas, pudiendo estar o no relacionadas con la implantación del stent. Existieron diferencias significativas entre grupos (Tabla 15), debidas al elevado porcentaje de animales del grupo al que se implantó Wallstent™, que murieron por causas relacionadas con éste. Los individuos de este grupo murieron tras 31,4 días de media (entre 7 y 58 días).

Cuatro animales del grupo al que se le implantó Zilver® PTX® murieron por causas relacionadas con el mismo, a los 39,5 días de media (entre 1 y 88 días), mientras que dos animales del grupo Zilver® Flex™ murieron a los 5 y 24 días (media: 14,5 días).

Además, de los 40 individuos del estudio, dos murieron por causas ajenas a la implantación del stent. El que pertenecía al grupo Zilver® PTX®, murió a los 32 días como consecuencia de complicaciones anestésicas en el momento de realizar el primer estudio TC. En el caso del individuo que pertenecía al grupo sin stent, el animal murió a los 73 días como consecuencia de una lipidosis hepática desarrollada tras una anorexia prolongada por obstrucción gástrica.

No se observaron diferencias significativas entre la causa de la muerte y el lote de trabajo, a pesar de existir diferencias significativas en el peso de los individuos de algunos de los lotes.

Tabla 15. Causa de la muerte según el tratamiento

Tipo de stent	Eutanasia	Muerte imputable al stent	Muerte relacionada con stent	Muerte no relacionada con stent	n
Sin stent	90%	0%	-	10%	10
Wallstent™	20%	0%	80%	0%	10
Zilver® Flex™	80%	0%	20%	0%	10
Zilver® PTX®	50%	0%	40%	10%	10
Total	62,5%	0%	32,5%	5,0%	40

Significación según prueba de likelihood ratio, $p=0,002$

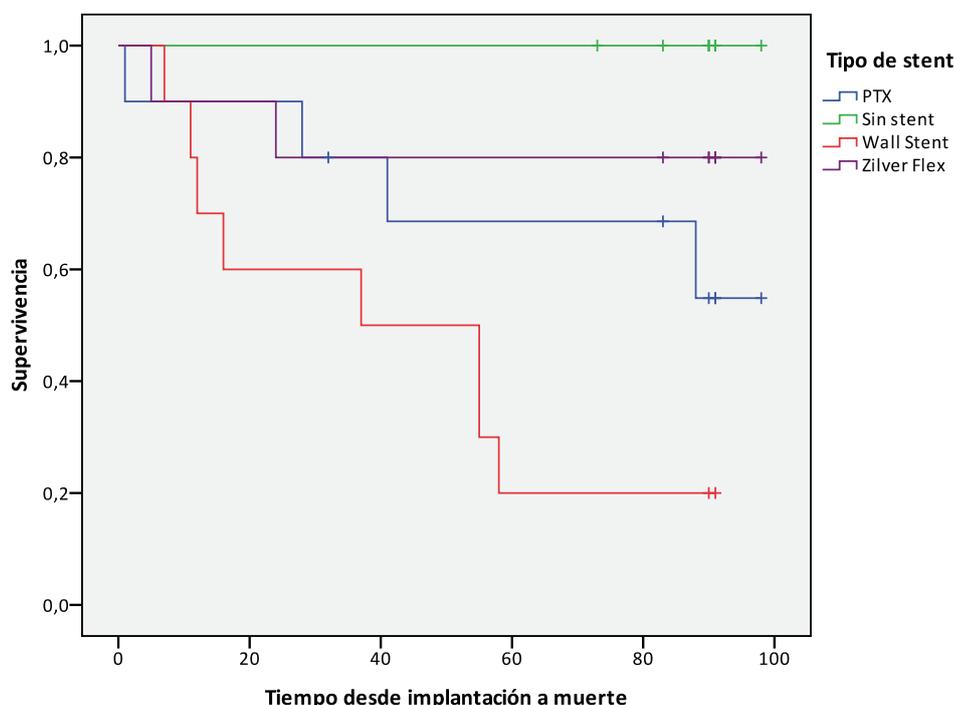


Figura 164. Curvas de supervivencia

Se realizó la curva de supervivencia de los sujetos de los distintos grupos que murieron por causas relacionadas con la implantación del stent. De manera que cada uno de los escalones representa la muerte de un sujeto por causas relacionadas con la implantación del stent y cada una de las muescas la muerte en ese momento por otras causas (Figura 164).

Existieron diferencias significativas entre los individuos del grupo control con el grupo Wallstent™ (p=0,000), y con el grupo Zilver® PTX® (p=0,024), sin embargo no ocurrió lo mismo al compararlo con el grupo Zilver® Flex™ (p=0,146).

Se observaron diferencias significativas en la comparación del grupo Wallstent™ y el Zilver® Flex™ (p=0,016), no obstante, éstas no se apreciaron al valorar este grupo con el Zilver® PTX® (p=0,102). Asimismo, tampoco hubo diferencias significativas entre el grupo Zilver® Flex™ y Zilver® PTX® (p=0,362).

7.4. Resultados del estudio TC

7.4.1. Longitud de la estenosis

En ninguno de los individuos del grupo al que no se les implantó un stent se produjo estenosis traqueal a día 30 ni a día 90.

A día 30, la longitud media de la estenosis fue de $11,37 \pm 13,34$ mm con un mínimo de 0 mm y un máximo de 39,2 mm. Existieron diferencias significativas entre el grupo al que se le implantó un Zilver® PTX® y los otros dos grupos (Tabla 16).

A día 90, la longitud media de la estenosis fue de $14,04 \pm 10,96$ mm con un mínimo de 0,00 mm y un máximo de 34,70 mm. No existieron diferencias significativas entre los grupos (p=0,065); sin embargo, al analizar la longitud media de la estenosis se observó que la mayor corresponde al grupo al que se le implantó un Zilver® PTX®, seguida del grupo al que se implantó un Wallstent™, y la menor longitud de estenosis se produjo en el grupo al que se le implantó un Zilver® Flex™ (Tabla 16).

Tabla 16. Longitud de la estenosis según el stent implantado a día 30 y 90

	Día 30				Día 90			
	n	Media ± DE	min	Max	n	Media ± DE	min	Max
Wallstent™	6	6,57 ± 6,54 ^a	0,00	16,5	2	14,55 ± 12,52 ^a	5,70	23,40
Zilver® Flex™	8	5,84 ± 12,43 ^a	0,00	36,0	8	8,19 ± 11,64 ^a	0,00	34,70
Zilver® PTX®	8	20,51 ± 14,08 ^b	0,00	39,2	6	21,62 ± 3,94 ^a	16,00	28,20
Total	22	11,37 ± 13,34	0,00	39,2	16	14,04 ± 10,96	0,00	34,70
	Significación según ANOVA, p=0,043				Significación según ANOVA, p=0,065			

* Valores con superíndices iguales indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

Tras analizar la evolución de la longitud de la estenosis a día 30 y 90 de los animales que sobrevivieron en los diferentes tipos de stent, no se observaron diferencias significativas (Tabla 17).

Tabla 17. Longitud de la estenosis de los individuos que sobreviven hasta día 90 según el stent implantado

	n	Día 30	Día 90	p*
		Media ± DE	Media ± DE	
Wallstent™	2	6,10 ± 3,39	14,55 ± 12,52	0,415
Zilver® Flex™	8	5,84 ± 12,43	8,19 ± 11,64	0,189
Zilver® PTX®	6	20,82 ± 11,12	21,62 ± 3,94	0,846

*Significación según t de Student para muestras pareadas.

7.4.2. Espacio retrotraqueal

No hubo diferencias significativas entre los grupos ni a día 30 ni a día 90 (Tabla 18).

Tabla 18. Estado del espacio retrotraqueal según el stent implantado a día 30 y 90

	Día 30				Día 90			
	n	Disminuido	Engrosado	Normal	n	Disminuido	Engrosado	Normal
Sin stent	10	0%	0%	100%	9	0%	0%	100%
Wallstent™	6	0%	0%	100%	2	0%	0%	100%
Zilver® Flex™	8	0%	0%	100%	8	12,5%	12,5%	75%
Zilver® PTX®	8	12,5%	25%	62,5%	6	33,3%	16,7%	50,0%
Total	32	3,1%	6,3%	90,6%	16	18,8%	12,5%	68,8%

Significación según prueba de likelihood ratio, p=0,156

Significación según prueba de likelihood ratio, p=0,610

7.4.3. Imagen compatible con retención de secreciones

En ningún caso se observó retención de secreciones a día 30, por lo que no existieron diferencias significativas.

Tras la valoración de la retención de secreciones de los individuos de los diferentes grupos, mediante el estudio TC a día 90, se concluyó que tampoco había diferencias significativas entre los mismos (Tabla 19).

Tabla 19. Retención de secreciones según el stent implantado a día 90

Tipo de stent	Sin retención	Retención ligera	Retención moderada	Retención severa	n
Sin stent	100%	0%	0%	0%	9
Wallstent™	100%	0%	0%	0%	2
Zilver® Flex™	87,5%	0%	12,5%	0%	8
Zilver® PTX®	83,3%	0%	16,7%	0%	6
Total	92,0%	0%	8,0%	0%	25

Significación según prueba de likelihood ratio, p=0,475

7.4.4. Localización del engrosamiento

A día 30 se encontraron diferencias significativas en la localización del engrosamiento en los segmentos 0, 2 y 4 (Tabla 20):

- Segmento 0: En localización dorsal ($p=0,013$) en el grupo Zilver® PTX® y en el grupo sin stent. Así como en la localización lateral izquierda ($p=0,003$) del grupo Wallstent™.
- Segmento 2: En el grupo Zilver® PTX®, y en el grupo sin stent, tanto en localización dorsal ($p=0,008$), como en lateral derecho ($p=0,031$).
- Segmento 4: En localización dorsal del grupo Zilver® PTX® ($p=0,039$).

Tabla 20. Localización del engrosamiento a día 30

Segmento	Localización	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=6)	Zilver® Flex™ (n=8)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=32)	p**
P	Dorsal	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	3,1%	0,322
	Ventral	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	6,3%	0,062
	Lat izdo	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	6,3%	0,062
	Lat dcho	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	6,3%	0,062
0	Dorsal	0,0%*	33,3%	25,0%*	62,5%	28,1%	0,013
	Ventral	0,0%	33,3%	0,0%	12,5%	9,4%	0,100
	Lat izdo	0,0%	66,7%*	0,0%	12,5%	15,6%	0,003
	Lat dcho	0,0%	33,3%	12,5%	37,5%	18,8%	0,085
2	Dorsal	0,0%*	50,0%	25,0%	62,5%*	31,3%	0,008
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	3,1%	0,412
	Lat izdo	0,0%	16,7%	12,5%	25,0%	12,5%	0,298
	Lat dcho	0,0%*	33,3%	12,5%	50,0%*	21,9%	0,031
4	Dorsal	0,0%	16,7%	12,5%	50,0%*	18,8%	0,039
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	3,1%	0,412
	Lat izdo	0,0%	0,0%	12,5%	12,5%	6,3%	0,406
	Lat dcho	0,0%	16,7%	25,0%	25,0%	15,6%	0,227
D	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	3,1%	0,412
	Ventral	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	6,3%	0,062
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	16,7%	0,0%	12,5%	6,3%	0,317

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

** Significación según prueba de likelihood ratio

A día 90 se encontraron diferencias significativas en los segmentos 0 y 2 (Tabla 21):

- Segmento 0: En localización lateral derecha ($p=0,012$) entre el grupo Zilver® PTX® y el resto.
- Segmento 2: En el grupo Zilver® PTX®, y en el grupo sin stent en localización dorsal ($p<0,001$).

Tabla 21. Localización del engrosamiento a día 90

Segmento	Localización	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=6)	Zilver® Flex™ (n=8)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=32)	p**
P	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	4,0%	0,131
	Lat izdo	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	4,0%	0,131
	Lat dcho	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	4,0%	0,131
0	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%*	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	50,0%	25,0%	50,0%	24,0%	0,058
	Lat izdo	0,0%	50,0%	0,0%	16,7%	8,0%	0,124
	Lat dcho	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	16,0%	0,012
2	Dorsal	0,0%*	100,0%	62,5%	100,0%*	52,0%	<0,001
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	4,0%	0,393
	Lat izdo	0,0%	0,0%	12,5%	50,0%	16,0%	0,054
	Lat dcho	0,0%	0,0%	12,5%	50,0%	16,0%	0,054
4	Dorsal	0,0%	0,0%	12,5%	16,7%	8,0%	0,475
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	12,5%	0,0%	4,0%	0,499
	Lat dcho	0,0%	0,0%	12,5%	33,3%	12,0%	0,197
D	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

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

** Significación según prueba de likelihood ratio

7.4.4.1. Índice para valorar la extensión del engrosamiento

Tal y como se describe en el apartado 6.4.5.2 de Material y Métodos, se sumaron los valores obtenidos en todos los segmentos de cada animal para cuantificar la extensión del engrosamiento de cada individuo tanto a día 30 como a día 90, y así poder valorar la evolución de la extensión.

Tras el estudio estadístico de los datos, no se observaron diferencias significativas en el número de localizaciones en las que había engrosamiento entre el día 30 y el día 90, dentro de un mismo grupo (Tabla 22).

Sin embargo, tanto a día 30 ($p=0,006$) como a día 90 ($p=0,001$), se presentaron diferencias significativas entre los distintos grupos, no ocurriendo así cuando se comparó la evolución de los diferentes grupos ($p=0,066$).

A día 30, tanto el grupo Wallstent™, como el Zilver® PTX®, mostraron una frecuencia de aparición de engrosamiento superior a la media total, existiendo diferencias

significativas entre éstos y el grupo sin stent. A día 90, el grupo Zilver® PTX® fue el que sufrió una mayor frecuencia de aparición ($3,83 \pm 2,04$), existiendo diferencias significativas entre este y el grupo sin stent y el Zilver® Flex™. El grupo Wallstent™ está en segundo lugar en cuanto a frecuencia de aparición a día 90, existiendo diferencias significativas únicamente con el grupo sin stent.

A pesar de no existir diferencias significativas entre grupos en cuanto a la variación de la extensión del engrosamiento a día 30 y 90, el grupo Wallstent™ fue el que mayor mejoría mostró. El Zilver® Flex™ mostró una ligera mejoría, y en Zilver® PTX® un ligero empeoramiento.

Tabla 22. Extensión del engrosamiento

	Día 30		Día 90		Día 90-30		p*
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	9	0,00 ± 0,00 ^a	9	0,00 ± 0,00 ^b	>0,999
Wallstent™	6	4,67 ± 4,89 ^b	2	2,5 ± 2,12 ^{bc}	2	-3,5 ± 2,12 ^a	0,180
Zilver® Flex™	8	1,38 ± 2,77 ^{ab}	8	1,25 ± 1,98 ^{ab}	8	-0,13 ± 1,13 ^a	0,739
Zilver® PTX®	8	4,00 ± 3,93 ^b	6	3,83 ± 2,04 ^c	6	0,50 ± 3,39 ^a	0,498
Total	32	2,22 ± 3,58	25	1,52 ± 2,12	25	0,20 ± 2,00	
p**		0,006		0,001		0,066	

*Significación según test de Wilcoxon

** Significación según test de Kruskal-Wallis

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

En el estudio de la evolución de la extensión del engrosamiento en función del tipo de stent existieron diferencias significativas entre ellos, en el 100% de los individuos del grupo Wallstent™ hubo una disminución de la extensión del engrosamiento. En el caso del Zilver® Flex™, se mantuvo constante en un 25% de los animales. Del resto, en la mitad se incrementó la superficie de engrosamiento, y en la otra mitad disminuyó. Fue significativo que el 66,7% de los animales del grupo Zilver® PTX® sufrieron un aumento de los puntos en los que se formó engrosamiento (Tabla 23).

Tabla 23. Evolución de la extensión del engrosamiento

	Disminuye	Se mantiene igual	Aumenta	n
Sin stent	0,0%*	100,0%*	0,0%*	9
Wallstent™	100,0%*	0,0%	0,0%	2
Zilver® Flex™	37,5%	25,0%	37,5%	8
Zilver® PTX®	16,7%	16,7%	66,7%*	6
Total	24,0%	48,0%	28,0%	25

* Valor observado significativamente menor o mayor que el valor esperado ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos
Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.4.5. Espesor del engrosamiento

A día 30, se observaron diferencias significativas en todos los segmentos a excepción del segmento 4 (Tabla 24). En el segmento proximal al stent, hubo diferencias significativas ($p=0,047$) entre el grupo Wallstent™ y el resto, ya que fue en el único grupo en el que se evidenció la aparición de sobrecrecimiento a este nivel al igual que en el segmento distal al stent donde se observaron diferencias significativas entre el grupo Wallstent™ y el resto ($p=0,028$). En el segmento 0, las diferencias significativas ($p=0,024$) se manifestaron entre el grupo sin stent y los grupos Wallstent™ y Zilver® PTX®. En el caso del segmento 2 se observaron diferencias significativas entre el grupo Zilver® PTX® y el resto ($p=0,003$).

Tabla 24. Espesor del engrosamiento a día 30

		n	Media ± DE	min	Max	p*
Segmento P	Sin stent	10,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,047
	Wallstent™	6,00	0,68 ± 1,19 ^b	0,00	2,90	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	32,00	0,13 ± 0,55	0,00	2,90	
Segmento 0	Sin stent	10,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,024
	Wallstent™	6,00	0,83 ± 0,92 ^b	0,00	2,20	
	Zilver® Flex™	8,00	0,25 ± 0,56 ^{ab}	0,00	1,60	
	Zilver® PTX®	8,00	1,04 ± 1,12 ^b	0,00	3,10	
	Total	32,00	0,48 ± 0,83	0,00	3,10	
Segmento 2	Sin stent	10,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,003
	Wallstent™	6,00	0,55 ± 0,64 ^a	0,00	1,40	
	Zilver® Flex™	8,00	0,39 ± 0,85 ^a	0,00	2,40	
	Zilver® PTX®	8,00	1,59 ± 1,31 ^b	0,00	3,20	
	Total	32,00	0,60 ± 1,00	0,00	3,20	
Segmento 4	Sin stent	10,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,051
	Wallstent™	6,00	0,12 ± 0,29 ^a	0,00	0,70	
	Zilver® Flex™	8,00	0,27 ± 0,74 ^{ab}	0,00	2,10	
	Zilver® PTX®	8,00	0,73 ± 0,74 ^b	0,00	1,90	
	Total	32,00	0,27 ± 0,58	0,00	2,10	
Segmento D	Sin stent	10,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,028
	Wallstent™	6,00	0,52 ± 0,83 ^b	0,00	1,90	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	32,00	0,10 ± 0,39	0,00	1,90	

*Significación según ANOVA

Valores con superíndices iguales dentro de cada segmento, indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

A día 90, se observaron diferencias significativas en los segmentos proximal, 0 y 2 (Tabla 25).

En el segmento proximal al stent, hubo diferencias significativas ($p=0,003$) entre el grupo Wallstent™ y el resto, ya que fue en el único grupo en el que se evidenció la aparición de sobrecrecimiento a este nivel. En el segmento 0, las diferencias significativas ($p=0,050$) se manifestaron entre el grupo Wallstent™ y los grupos sin stent y Zilver® Flex™, no manifestándose diferencias significativas entre el Zilver® PTX® y los demás grupos. En el caso del segmento 2 se observaron diferencias significativas entre el grupo Zilver® PTX® y el resto ($p=0,001$).

Tabla 25. Espesor del engrosamiento a día 90

		n	Media ± DE	min	Max	p*
Segmento P	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,003
	Wallstent™	2,00	0,40 ± 0,57 ^b	0,00	0,80	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	6,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	25,00	0,03 ± 0,16	0,00	0,80	
Segmento 0	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,050
	Wallstent™	2,00	0,50 ± 0,71 ^b	0,00	1,00	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	6,00	0,33 ± 0,52 ^{ab}	0,00	1,00	
	Total	25,00	0,12 ± 0,33	0,00	1,00	
Segmento 2	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,001
	Wallstent™	2,00	0,80 ± 0,14 ^a	0,70	0,90	
	Zilver® Flex™	8,00	0,81 ± 0,84 ^a	0,00	2,40	
	Zilver® PTX®	6,00	2,13 ± 1,43 ^b	0,50	4,70	
	Total	25,00	0,84 ± 1,15	0,00	4,70	
Segmento 4	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,599
	Wallstent™	2,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® Flex™	8,00	0,31 ± 0,88 ^a	0,00	2,50	
	Zilver® PTX®	6,00	0,35 ± 0,61 ^a	0,00	1,50	
	Total	25,00	0,18 ± 0,58	0,00	2,50	
Segmento D	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	nc
	Wallstent™	2,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	6,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	24,00	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	

*Significación según ANOVA

Valores con superíndices iguales dentro de cada segmento, indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

Al comparar la evolución de los resultados, no se observaron diferencias significativas entre grupos en la evolución del espesor de la estenosis desde el día 30 al día 90 (Tabla 26).

Tabla 26. Espesor del engrosamiento según el stent implantado a día 30 y 90

		n	Día 30 Media ± DE	Día 90 Media ± DE	p*
Segmento P	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	1,45 ± 2,05	0,40 ± 0,57	0,500
	Zilver® Flex™	8	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Zilver® PTX®	6	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
Segmento 0	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	1,30 ± 1,27	0,50 ± 0,71	0,295
	Zilver® Flex™	8	0,25 ± 0,56	0,00 ± 0,00	0,250
	Zilver® PTX®	6	1,13 ± 1,22	0,33 ± 0,52	0,054
Segmento 2	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	0,60 ± 0,85	0,80 ± 0,14	0,758
	Zilver® Flex™	8	0,39 ± 0,85	0,81 ± 0,84	0,500
	Zilver® PTX®	6	1,68 ± 1,29	2,13 ± 1,43	0,418
Segmento 4	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Zilver® Flex™	8	0,27 ± 0,74	0,31 ± 0,88	0,422
	Zilver® PTX®	6	0,65 ± 0,61	0,35 ± 0,61	0,497
Segmento D	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	0,60 ± 0,85	0,00 ± 0,00	0,500
	Zilver® Flex™	8	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Zilver® PTX®	6	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc

* Significación según t de Student para muestras pareadas

7.4.6. Presencia de granuloma

A día 30 se observaron diferencias significativas en la valoración de presencia de granulomas (Figura 165) en el segmento 2, entre el grupo al que se le implantó un Zilver® PTX® y el resto (p=0,010) (Tabla 27).

A día 90 se observaron diferencias significativas en el segmento 0, entre el grupo al que se le implantó un Zilver® PTX® y el resto (p=0,018) (Tabla 28).

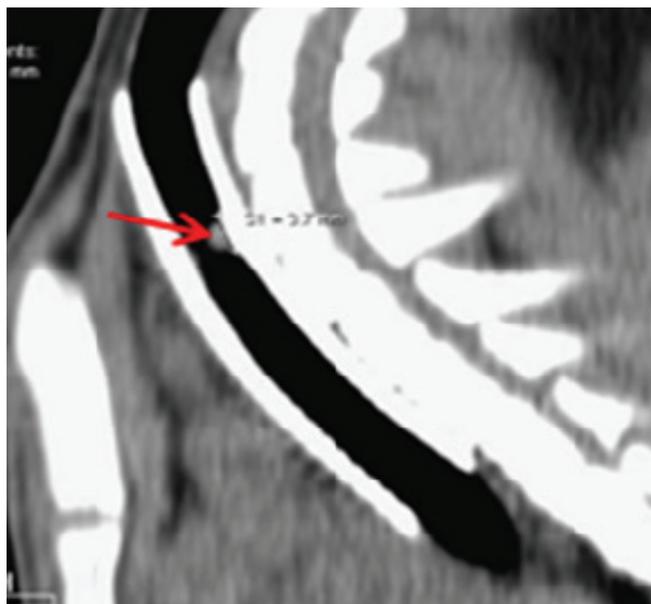


Figura 165. Imagen compatible con granuloma en un corte sagital a día 30 en un individuo del grupo Wallstent™

Tabla 27. Presencia de granuloma a día 30 según el segmento traqueal

Segmento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=6)	Zilver® Flex™ (n=8)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=32)	p**
P	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
0	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	3,1%	0,322
2	0,0%	16,7%	0,0%	50,0%*	15,6%	0,010
4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
D	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

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

** Significación según prueba de likelihood ratio

Tabla 28. Presencia de granuloma a día 90 según el segmento traqueal

Segmento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=6)	Zilver® Flex™ (n=8)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=32)	p**
P	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
0	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%*	12,0%	0,018
2	0,0%	0,0%	25,0%	33,3%	16,0%	0,148
4	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
D	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

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

** Significación según prueba de likelihood ratio

En el estudio de la localización de los granulomas, a día 30 las diferencias significativas aparecieron en el segmento traqueal 2, entre el grupo al que se le implantó un Zilver® PTX® y el resto, tanto en localización dorsal (p=0,005) como en el lateral derecho (p=0,044) (Tabla 29).

Tabla 29. Localización del granuloma en cada segmento traqueal a día 30

Segmento	Localización	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=6)	Zilver® Flex™ (n=8)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=32)	p**
P	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
0	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	3,1%	0,322
2	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%*	12,5%	0,005
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	6,3%	0,113
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	6,3%	0,113
	Lat dcho	0,0%	16,7%	0,0%	37,5%*	12,5%	0,044
4	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
D	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

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

** Significación según prueba de likelihood ratio

A día 90 las diferencias significativas aparecieron en el segmento traqueal 0, entre el grupo al que se le implantó un Zilver® PTX® y el resto en localización dorsal (p=0,005) (Tabla 30).

Tabla 30. Localización del granuloma en cada segmento traqueal a día 90

Segmento	Localización	Sin stent (n=9)	Wallstent™ (n=2)	Zilver® Flex™ (n=8)	Zilver® PTX® (n=6)	Total (n=25)	p**
P	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
0	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%*	12,0%	0,018
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	4,0%	0,393
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
2	Dorsal	0,0%	0,0%	12,5%	16,7%	8,0%	0,475
	Ventral	0,0%	0,0%	12,5%	16,7%	8,0%	0,475
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
4	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
D	Dorsal	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Ventral	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat izdo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc
	Lat dcho	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	nc

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

** Significación según prueba de likelihood ratio

7.4.6.1. Índice para valorar la extensión de los granulomas

Tal y como se describe en el apartado 6.4.5.2 de Material y Métodos, se clasificaron los resultados en función del número de localizaciones en las que se observó esta imagen. Una vez obtenido el valor total por segmento, se realizó la suma de los valores obtenidos en todos los segmentos de cada animal. De esta manera se obtuvo un valor por animal para día 30 y otro para día 90, en función del número de puntos en los que se había observado imagen compatible con granuloma, tanto en una visión axial como longitudinal, existiendo 20 posibles puntos de aparición.

No se observaron diferencias significativas en el número de localizaciones con granuloma entre el día 30 y el 90, sin embargo se produjeron entre grupos tanto a día 30 como a día 90 (Tabla 31). En el día 30 la aparición de granulomas fue significativamente superior en el grupo Zilver® PTX® que en el resto, al igual que a día 90. Aunque aumentó el número de granulomas a día 90 tanto en el grupo Zilver®

Flex™ como en el Zilver® PTX®, este incremento fue superior en el último, manteniéndose las diferencias significativas entre este grupo y el resto.

Tabla 31. Extensión de los granulomas

	Día 30		Día 90		Día 90-30		p*
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Sin stent	10	0,00 ± 0,00a	9	0,00 ± 0,00a	9	0,00 ± 0,00ab	>0,999
Wallstent™	6	0,33 ± 0,52 a	2	0,00 ± 0,00a	2	-1,00 ± 0,00a	0,180
Zilver® Flex™	8	0,00 ± 0,00a	8	0,25 ± 0,46 a	8	0,25 ± 0,46ab	0,180
Zilver® PTX®	8	1,50 ± 1,69b	6	2,00 ± 0,89b	6	0,83 ± 1,94ab	0,357
Total	32	0,44 ± 1,05	25	0,56 ± 0,96	25	0,20 ± 1,04	<0,001
p**		0,004		<0,001		0,084	

* Significación según test de Wilcoxon

** Significación según test de Kruskal-Wallis

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

A continuación se llevó a cabo un estudio de la evolución de la formación de granulomas en los diferentes grupos (Tabla 32). Lógicamente, el grupo sin stent se mantuvo constante ya que no se formó ningún granuloma. En el 100% de los casos del grupo Wallstent™ se produjo mejoría. Al contrario, sólo en el 33,3% de los individuos del grupo Zilver® PTX® se redujo el número de granulomas, incrementándose en el 66,7% de los sujetos.

Tabla 32. Evolución de la formación de granulomas

	Disminuyen	Se mantienen igual	Aumentan	n
Sin stent	0,0%	100,0%*	0,0%*	9
Wallstent™	100,0%*	0,0%	0,0%	2
Zilver® Flex™	0,0%	75,0%	25,0%	8
Zilver® PTX®	33,3%	0,0%*	66,7%*	6
Total	16,0%	60,0%	24,0%	25

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.4.7. Porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal

Tras realizar el análisis estadístico de la estenosis respecto a la luz traqueal a día 30, se observaron diferencias significativas en todos los segmentos exceptuando el segmento 4 (Tabla 33). Tanto en el segmento proximal como en el distal al stent, hubo diferencias significativas entre el Wallstent™ y el resto de los grupos. En el segmento 0, se observaron entre éste y los grupos sin stent y Zilver® Flex™. El grupo Zilver® PTX® mostró estas diferencias con los demás grupos en el segmento 2.

Tabla 33. Porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal total, en cada segmento traqueal a día 30

		n	Media ± DE	min	Max	p*
Segmento P	Sin stent	10,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,036
	Wallstent™	6,00	15,54± 25,95 ^b	0,00	61,92	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	32,00	2,91± 12,11	0,00	61,92	
Segmento 0	Sin stent	10,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,024
	Wallstent™	6,00	9,96± 12,38 ^b	0,00	28,29	
	Zilver® Flex™	8,00	1,00± 2,83 ^a	0,00	8,01	
	Zilver® PTX®	8,00	7,56± 9,00 ^{ab}	0,00	24,97	
	Total	32,00	4,01± 7,90	0,00	28,29	
Segmento 2	Sin stent	10,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,035
	Wallstent™	6,00	2,02± 2,82 ^a	0,00	6,98	
	Zilver® Flex™	8,00	2,86± 6,91 ^a	0,00	19,75	
	Zilver® PTX®	8,00	11,28± 13,98 ^b	0,00	40,85	
	Total	32,00	3,91± 8,73	0,00	40,85	
Segmento 4	Sin stent	10,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,217
	Wallstent™	6,00	0,16± 0,39 ^a	0,00	0,95	
	Zilver® Flex™	8,00	2,24± 5,81 ^a	0,00	16,56	
	Zilver® PTX®	8,00	4,27± 7,02 ^a	0,00	20,16	
	Total	32,00	1,66± 4,68	0,00	20,16	
Segmento D	Sin stent	10,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,025
	Wallstent™	6,00	8,42± 13,33 ^b	0,00	29,55	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	8,00	0,00± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	32,00	1,58± 6,31	0,00	29,55	

* Significación según ANOVA

Valores con superíndices iguales dentro de cada segmento, indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

A día 90, se observaron diferencias significativas en todos los segmentos exceptuando los segmentos 4 y distal. En el segmento proximal se observaron diferencias significativas entre el grupo Wallstent™ y el resto. En el segmento 0 no se manifestaron diferencias significativas entre los grupos Zilver® Flex™ y Zilver® PTX®, pero si con el resto. En el segmento 2, hubo diferencias significativas entre el grupo Zilver® PTX® y el resto (Tabla 34).

Tabla 34. Porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal total, en cada segmento traqueal a día 90

		n	Media ± DE	min	Max	p*
Segmento P	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,003
	Wallstent™	2,00	6,74 ± 9,53 ^b	0,00	13,48	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	6,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	25,00	0,54 ± 2,70	0,00	13,48	
Segmento o	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,037
	Wallstent™	2,00	13,63 ± 19,28 ^b	0,00	27,26	
	Zilver® Flex™	8,00	1,18 ± 2,31 ^c	0,00	6,15	
	Zilver® PTX®	6,00	12,16 ± 15,62 ^c	0,00	40,80	
	Total	25,00	4,39 ± 10,04	0,00	40,80	
Segmento 2	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,002
	Wallstent™	2,00	1,70 ± 0,72 ^a	1,20	2,21	
	Zilver® Flex™	8,00	3,45 ± 5,14 ^a	0,00	15,58	
	Zilver® PTX®	6,00	16,88 ± 13,82 ^b	2,95	39,87	
	Total	25,00	5,29 ± 9,68	0,00	39,87	
Segmento 4	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	0,610
	Wallstent™	2,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® Flex™	8,00	1,90 ± 5,39 ^a	0,00	15,23	
	Zilver® PTX®	6,00	2,36 ± 4,70 ^a	0,00	11,76	
	Total	25,00	1,17 ± 3,77	0,00	15,23	
Segmento D	Sin stent	9,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	nc
	Wallstent™	2,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® Flex™	8,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Zilver® PTX®	6,00	0,00 ± 0,00 ^a	0,00	0,00	
	Total	25,00	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	

*Significación según ANOVA

Valores con superíndices iguales dentro de cada segmento, indican que no existen diferencias significativas entre ellos según la prueba de Duncan

Además, se llevó a cabo un estudio estadístico de la evolución a día 30 y 90 de la estenosis (Tabla 35). En ninguno de los grupos se apreciaron diferencias significativas en la comparación de la estenosis en función de la luz traqueal a día 30 y a día 90.

Tabla 35. Porcentaje de estenosis respecto a la luz traqueal según el stent implantado a días 30 y 90

		n	Día 30 Media ± DE	Día 90 Media ± DE	p*
Segmento P	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	30,96 ± 43,78	6,74 ± 9,53	0,500
	Zilver® Flex™	8	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Zilver® PTX®	6	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
Segmento 0	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	16,72 ± 16,37	13,63 ± 19,28	0,374
	Zilver® Flex™	8	1,00 ± 2,83	1,18 ± 2,31	0,733
	Zilver® PTX®	6	5,92 ± 6,17	12,16 ± 15,62	0,218
Segmento 2	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	1,83 ± 2,59	1,70 ± 0,72	0,965
	Zilver® Flex™	8	2,86 ± 6,91	3,45 ± 5,14	0,499
	Zilver® PTX®	6	8,23 ± 7,89	16,88 ± 13,82	0,165
Segmento 4	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Zilver® Flex™	8	2,24 ± 5,81	1,90 ± 5,39	0,171
	Zilver® PTX®	6	2,33 ± 3,21	2,36 ± 4,70	0,992
Segmento D	Sin stent	9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Wallstent™	2	10,49 ± 14,84	0,00 ± 0,00	0,500
	Zilver® Flex™	8	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc
	Zilver® PTX®	6	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	nc

*Significación según t de Student para muestras pareadas

7.4.7.1. Índice para valorar el grado de estenosis respecto a la luz del stent

Tras el estudio estadístico de los datos, no se observaron diferencias significativas en el grado de estenosis entre el día 30 y el día 90, dentro de un mismo grupo (Tabla 36).

Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre grupos tanto a día 30 como a día 90. A día 30, estas diferencias se manifestaron entre el grupo sin stent y los grupos Wallstent™ y PTX, no ocurriendo lo mismo con el Zilver® Flex™. Por tanto, los grupos en los que mayor grado de estenosis se observó fueron el Wallstent™ (3,00 ± 3,22) y Zilver® PTX® (2,38 ± 1,92). Es significativo que a día 90, el grupo Wallstent™ mostró menor grado de estenosis (2,50 ± 2,12) que a día 30, a diferencia de los otros dos grupos. En este momento fue el grupo Zilver® PTX® fue el que

mayor grado de estenosis mostró, aunque sin ser significativamente superior al Wallstent™ pero si al Zilver® Flex™.

Tabla 36. Grado de estenosis

	Día 30		Día 90		Día 90-30		p*
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Sin stent	10	0,00 ± 0,00a	9	0,00 ± 0,00 ^a	9	0,00 ± 0,00b	>0,999
Wallstent™	6	3,00 ± 3,22c	2	2,50 ± 2,12 ^b	2	-2,00 ± 1,41a	0,180
Zilver® Flex™	8	0,63 ± 1,06ab	8	1,00 ± 1,07 ^a	8	0,38 ± 0,74b	0,180
Zilver® PTX®	8	2,38 ± 1,92bc	6	2,83 ± 1,33 ^b	6	0,67 ± 1,75b	0,357
Total	32	1,31 ± 2,07	25	1,20 1,50	25	0,12 ± 1,17	
p**		0,006		<0,001		0,026	

*Significación según test de Wilcoxon

** Significación según test de Kruskal-Wallis

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

Además se realizó el análisis de la evolución del grado de estenosis (Tabla 37).

Tabla 37. Evolución del grado de estenosis

	Disminuye	Se mantiene igual	Aumenta	n
Sin stent	0,0%	100,0%*	0,0%*	9
Wallstent™	100,0%*	0,0%	0,0%	2
Zilver® Flex™	12,5%	37,5%	50,0%	8
Zilver® PTX®	16,7%	33,3%	50,0%	6
Total	24,0%	56,0%	28,0%	25

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p = 0,002$

Una vez valorada la evolución del grado de estenosis se observaron diferencias estadísticamente significativas. Evidentemente, el grupo sin stent se mantuvo igual ya que todas las imágenes obtenidas eran compatibles con la normalidad.

En todos los casos del grupo Wallstent™ disminuyó el grado de estenosis, mientras que solo ocurrió esto en un 12,5% del grupo Zilver® Flex™, empeorando en el 50% de los casos de este grupo. El 33,3% de los individuos del grupo PTX se mantuvo constante, mejoró un 16,7% y empeoró el 50%.

7.5. Resultados del estudio endoscópico

En ninguna de las imágenes obtenidas de los individuos del grupo sin stent se observaron alteraciones relevantes; sin embargo en el 60% de los casos se observó una ligera congestión como consecuencia del sacrificio.

7.5.1. Reepitelización del stent

Entre los grupos a los que se les implantó un stent, no apareció ningún caso en el que no hubiera algún grado de reepitelización. Es significativo que el 100 % de los individuos de los grupos Zilver® Flex™ y PTX desarrollaron una reepitelización total. En el grupo Wallstent™, ninguno de los sujetos reepitelizó la totalidad del stent, siendo parcial en todos los casos (Tabla 38).

Tabla 38. Grado de reepitelización según el tipo de stent implantado

	Sin reepitelización	Reepitelización parcial	Reepitelización total	n
Sin stent	100,0%*	0,0%	0,0%*	10
Wallstent™	0,0%*	100,0%	0,0%*	7
Zilver® Flex™	0,0%	0,0%*	100,0 %*	9
Zilver® PTX®	0,0%*	0,0%	100,0%*	8
Total	29,4%	20,6%	50,0%	34

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.5.2. Congestión de la mucosa traqueal

Tras el estudio estadístico se observaron diferencias significativas en el grupo de animales a los que no se les colocó stent, tanto en los animales sin congestión como en los que presentaron congestión severa (Tabla 39).

Tabla 39. Grado de congestión según el tipo de stent implantado

	Sin congestión	Congestión leve	Congestión severa	n
Sin stent	40,0%*	60,0%	0,0%*	10
Wallstent™	0,0%	57,1%	42,9%	7
Zilver® Flex™	0,0%	55,6%	44,4 %	9
Zilver® PTX®	0,0%	50,0%	50,0%	8
Total	11,8%	55,9%	32,4%	34

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p = 0,007$

7.5.3. Inflamación de la mucosa traqueal

Cabe destacar que en ninguno de los individuos del grupo sin stent se apreciaron signos compatibles con una respuesta inflamatoria, no ocurriendo así en el resto. Un elevado porcentaje de animales del grupo Zilver® Flex™ presentó una inflamación leve, siendo significativa también la cifra de animales del grupo Wallstent™ que padecieron una inflamación severa (Tabla 40).

Tabla 40. Grado de inflamación de la tráquea según el tipo de stent implantado

	Sin inflamación	Inflamación leve	Inflamación severa	n
Sin stent	100,0%*	0,0%*	0,0%*	10
Wallstent™	0,0%	14,3%	85,7%*	7
Zilver® Flex™	0,0%*	77,8%*	22,2 %	9
Zilver® PTX®	0,0%*	37,5%	62,5%	8
Total	29,4%	32,4%	38,2%	34

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.5.4. Retención de secreciones

Es reseñable que no se produjo retención de secreciones en ninguno de los animales sin stent. Es significativo que en el grupo Wallstent™ no hubo individuos sin retención de secreciones y el 57,1% sufrió un severo acúmulo de las mismas. En el caso del grupo Zilver® Flex™, en un elevado porcentaje (66,7%) se observó retención leve (Tabla 41).

Tabla 41. Retención de secreciones en la tráquea según el tipo de stent implantado

	Sin retención	Retención leve	Retención severa	n
Sin stent	100,0%*	0,0%	0,0%	10
Wallstent™	0,0%*	42,9%	57,1%*	7
Zilver® Flex™	22,0%	66,7%*	11,1 %	9
Zilver® PTX®	50,0%	37,5%	12,5%	8
Total	47,1%	35,3%	17,6%	34

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.5.5. Reacción fibrosa laminar

Tras el estudio estadístico se observaron diferencias significativas en los grupos sin stent y Wallstent™, ya que en el 100% de los individuos se obtuvieron imágenes en las que no se habían formado bandas fibrosas. En el grupo de sujetos a los que se les implantó un PTX, se observaron diferencias significativas tanto en los que se apreció baja concentración como en los que tuvieron y alta concentración de bandas fibrosas (Tabla 42).

Tabla 42. Reacción fibrosa laminar en la tráquea según el tipo de stent implantado

	Ausencia	Baja concentración	Alta concentración	n
Sin stent	100,0%*	0,0%	0,0%	10
Wallstent™	100,0%*	0,0%	0,0%	7
Zilver® Flex™	77,8%	11,1%	11,1 %	9
Zilver® PTX®	12,5%	37,5%*	50,0%*	8
Total	73,5%	11,8%	14,7%	34

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p = 0,001$

7.5.6. Presencia y localización de imagen compatible con granuloma

El único grupo en el que se evidenciaron diferencias significativas fue en el que no se implantó ningún stent, ya que en ninguno de los individuos se observó la aparición de granulomas (Tabla 43).

Tabla 43. Aparición de imagen compatible con granuloma en la tráquea según el tipo de stent implantado

	Ausencia	Presencia	n
Sin stent	100,0%*	0,0%*	10
Wallstent™	28,6%	71,4%	7
Zilver® Flex™	44,4%	55,6%	9
Zilver® PTX®	37,5%	62,5%	8
Total	55,9%	44,1%	34

* Valor observado significativamente menor o mayor que el valor esperado ($p < 0,05$) en función de los residuos tipificados corregidos
Significación según prueba de likelihood ratio, $p = 0,002$

Existieron diferencias significativas en el grupo Zilver® PTX® en la aparición de granulomas a nivel intermedio, ya que fue el único grupo en el que aparecieron a este nivel. Sin embargo, aunque no haya diferencias significativas entre grupos, en el conjunto de los 34 animales fue en las localizaciones proximal (29,4%) y distal (20,6%) donde se observó mayor porcentaje de aparición de granulomas en comparación con el segmento intermedio (8,8%) (Tabla 44).

Tabla 44. Localización del granuloma según el segmento traqueal

Segmento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=7)	Zilver® Flex™ (n=9)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=34)	p**
Proximal	0,0%*	57,1%	33,3%	37,5%	29,4%	0,022
Intermedio	0,0%	0,0%	0,0%	37,5%*	8,8%	0,021
Distal	0,0%	42,9%	33,3%	12,5%	20,6%	0,057

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

Aunque en el estudio estadístico sólo aparecieron diferencias significativas en las localizaciones distal y lateral del grupo sin stent, cabe destacar que la localización predominante de los granulomas en el conjunto de individuos evaluados fue dorsal, seguido de lateral y ventral (Tabla 45).

Tabla 45. Localización del granuloma en el plano axial

Segmento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=7)	Zilver® Flex™ (n=9)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=34)	P**
Dorsal	0,0%*	57,1%	22,2%	50,0%	29,4%	0,012
Ventral	0,0%	42,9%	33,3%	25,0%	23,5%	0,069
Lateral	0,0%*	42,9%	44,4%	25,0%	26,5%	0,039

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

7.5.7. Grado de estenosis traqueal

Tanto en el grupo sin stent como en el Zilver® Flex™ se apreció un porcentaje mayor de animales sin estenosis que el esperado, siendo menor que éste en el caso de los sujetos del grupo Wallstent™. El 100% de individuos del grupo Wallstent™ presentó una estenosis leve, hallazgo que es estadísticamente significativo, al igual que el 25% de animales del grupo Zilver® PTX® que sufrieron una estenosis severa (Tabla 46). En la Figura 166A se aprecia la estenosis severa de un individuo del grupo Zilver® PTX®, y su imagen correspondiente en el estudio TC (Figura 166B).

Tabla 46. Estenosis traqueal según el tipo de stent implantado

	Sin retención	Estenosis leve	Estenosis severa	n
Sin stent	100,0%*	0,0%	0,0%	10
Wallstent™	0,0%*	100,0%*	0,0%	7
Zilver® Flex™	77,8%*	22,2%	0,0%	9
Zilver® PTX®	50,0%	25,0%	25,0%*	8
Total	73,5%	11,8%	14,7%	34

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

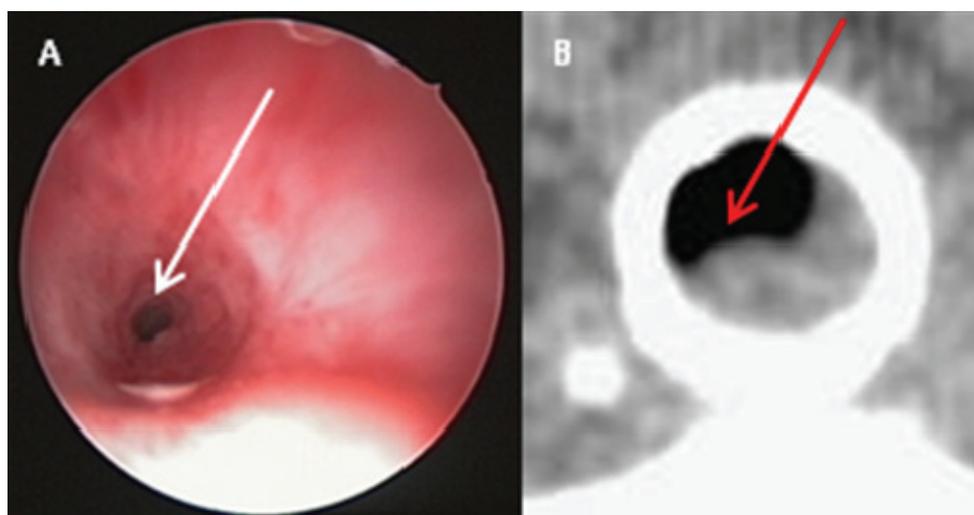


Figura 166. Imagen endoscópica (A) y del estudio TC (B) de un individuo del grupo Zilver® PTX®, en el que se aprecia la estenosis severa. Las flechas señalan el área de luz libre

A nivel proximal fue donde mayor porcentaje de estenosis se observaron (29,4%), siendo en el caso del grupo Wallstent™ estadísticamente significativo. También aparecieron diferencias significativas a nivel intermedio del grupo al que se le implantó Zilver® PTX® (Tabla 47).

Tabla 47. Localización de la estenosis según el segmento traqueal

Segmento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=7)	Zilver® Flex™ (n=9)	Zilver® PTX® (n=8)	Total (n=34)	P**
Proximal	0,0%*	85,7%*	11,1%	37,5%	29,4%	<0,001
Intermedio	0,0%	14,3%	0,0%	37,5%*	11,8%	0,004
Distal	0,0%	28,6%	11,1%	25,0%	14,7%	0,192

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

7.6. Resultados del estudio morfológico macroscópico

7.6.1. Relación del stent respecto a la pared traqueal

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el tipo de stent y el grado de visualización (Tabla 48). Lógicamente en el 100% de los animales del grupo sin stent no se visualizó, ya que no estaba implantado.

En ningún sujeto del grupo Wallstent™ se visualizó el stent, de manera que este porcentaje (100%) fue significativamente superior al esperado.

Sin embargo en el 70% de los individuos del grupo Zilver® Flex™ se visualizó el stent a través de la pared traqueal, y este valor también fue estadísticamente superior a lo esperado, y además en un 10% de los casos se exteriorizó (aunque sin que este valor fuera estadísticamente inferior a lo esperado).

Este efecto no deseado fue más acusado dentro del grupo al que se implantó Zilver® PTX®, ya que se observó que en un 70% de los casos se exteriorizó el stent (siendo esta frecuencia significativamente superior a lo esperado), y reduciéndose significativamente la proporción de individuos en los que tan sólo se visualizó (20%).

Tabla 48. Relación del stent respecto a la pared traqueal según el tipo de stent implantado

	No se visualiza	Se visualiza	Exteriorización	n
Sin stent	100,0%*	0,0%*	0,0%	10
Wallstent™	100,0%*	0,0%	0,0%	9
Zilver® Flex™	20,0%*	70,0%*	10,0%	10
Zilver® PTX®	10,0%*	20,0%*	70,0%*	10
Total	56,4%	23,1%	20,5%	39

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.6.2. Neovascularización

Tras llevar a cabo el estudio del grado de formación de nuevos vasos macroscópicos (Tabla 49), se observó que en el 100% de los animales del grupo sin stent no se formaron nuevos vasos, lo que fue estadísticamente significativo y muestra que sin estímulo producido por la presencia de un stent, la vascularización se mantuvo dentro de la normalidad.

Del mismo modo, fue significativa la elevada frecuencia de individuos del grupo Zilver® Flex™ (60,0%) en los que tampoco se produjo neovascularización, destacando asimismo la ausencia de sujetos con una severa neoformación de vasos en este grupo.

Por el contrario, el 77,8% de individuos del grupo Wallstent™ mostraron una severa neovascularización (porcentaje estadísticamente significativo), sin encontrar ningún animal en el que no se formaran nuevos vasos.

En el caso del grupo Zilver® PTX®, aparecieron diferencias significativas en el grupo que mostró una ligera neovascularización de la tráquea, suponiendo el 80,0% de los casos

Tabla 49. Relación del stent respecto a la pared traqueal según el tipo de stent implantado

	Sin neovascularización	Neovascularización ligera	Neovascularización severa	n
Sin stent	100,0%*	0,0%*	0,0%	10
Wallstent™	0,0%*	22,2%	77,8%*	9
Zilver® Flex™	60,0%*	40,0%	0,0%*	10
Zilver® PTX®	10,0%*	80,0%*	10,0%	10
Total	43,6%	35,9%	20,5%	39

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.6.3. Afectación del tejido circundante

En el análisis estadístico de la afectación del tejido circundante (Tabla 50) no se observó en ningún animal del grupo sin stent la formación de las adherencias.

En el grupo sin stent, el porcentaje de individuos en los que no se formaron adherencias fue mayor de lo esperado (100%), así como fue menor el porcentaje en el que no se formaron (0%). De la misma manera ocurre con el grupo Wallstent™, en el que no se detectaron adherencias en el 66,7% de los individuos.

De igual modo, en el grupo Zilver® PTX® también se observaron diferencias significativas en los animales de ambos tipos. El porcentaje de animales con adherencias (80,0%) fue mayor al de los animales sin ellas (20,0%). Al contrario, en el 90% de los individuos del grupo Zilver® Flex™ no se formaron adherencias.

Tabla 50. Afectación del tejido circundante según el tipo de stent implantado

	Ausencia de adherencias	Presencia de adherencias	n
Sin stent	100,0%*	0,0%*	10
Wallstent™	66,7%*	33,3%*	9
Zilver® Flex™	90,0%	10,0%	10
Zilver® PTX®	20,0%*	80,0%*	10
Total	69,2%	30,8%	39

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

Significación según prueba de likelihood ratio, $p < 0,001$

7.7. Resultados del estudio histológico microscópico

La imagen histológica microscópica obtenida en todos los individuos del grupo control sin stent fue compatible con la normalidad (Figuras 167 y 168).

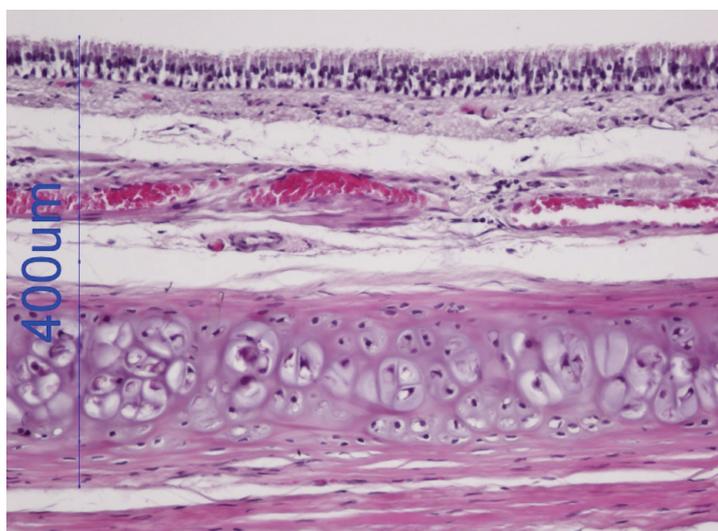


Figura 167. Imagen histológica de la tráquea de un individuo del grupo control. H-E, 20X

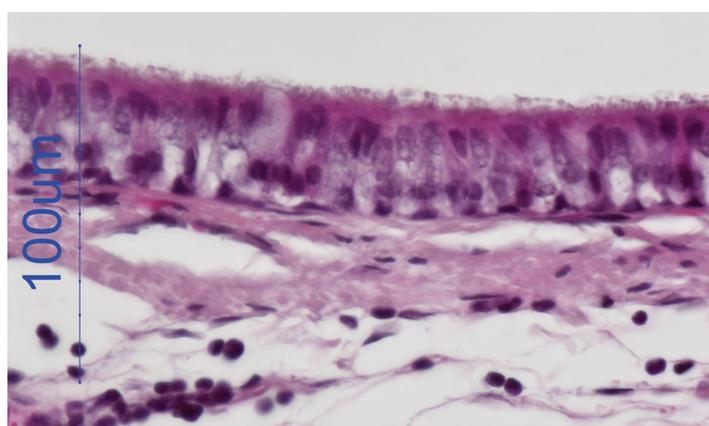


Figura 168. Detalle del epitelio traqueal de un individuo del grupo control. H-E, 60X

Tal y como se describe en el apartado 6.4.9.2. de Material y Métodos, se determinó el grado de alteración de cada parámetro en cada sujeto mediante la obtención de un índice resultado de la suma de los valores de cada uno de los segmentos traqueales.

7.7.1. Engrosamiento epitelial

7.7.1.1. Engrosamiento epitelial en función del segmento traqueal

Tras analizar los resultados de las mediciones (Tabla 51), se observó que, como era esperable, dentro del grupo al que no se le implantó stent no apareció engrosamiento epitelial en ninguna de las localizaciones, garantizando de esta manera que el agente causal del mismo en el resto de los grupos era la presencia del stent implantado.

Tabla 51. Grado de engrosamiento del epitelio traqueal

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%*	0,0%*	60,0%	30,0%	48,7%	<0,001
	Ligero	0,0%*	77,8%*	30,0%	40,0%	35,9%	
	Moderado	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	2,6%	
	Severo	0,0%	11,1%	10,0%	0,0%	5,1%	
	No valorable	0,0%	0,0%	0,0%	30,0%*	7,7%	
0	Ausencia	100,0%*	0,0%*	75,0%	20,0%*	48,6%	<0,001
	Ligero	0,0%*	55,6%*	12,5%	40,0%	27,0%	
	Moderado	0,0%	33,3%*	12,5%	10,0%	13,5%	
	Severo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	No valorable	0,0%	11,1%	0,0%	30,0%*	10,8%	
2	Ausencia	100,0%*	55,6%	75,0%	40,0%*	67,6%	0,058
	Ligero	0,0%	33,3%	25,0%	20,0%	18,9%	
	Moderado	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	2,7%	
	Severo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	No valorable	0,0%	11,1%	0,0%	30,0%*	10,8%	
4	Ausencia	100,0%*	11,1%*	75,0%	10,0%*	48,6%	<0,001
	Ligero	0,0%	55,6%	25,0%	60,0%	35,1%	
	Moderado	0,0%	22,2%*	0,0%	0,0%	5,4%	
	Severo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	No valorable	0,0%	11,1%	0,0%	30,0%*	10,8%	
D	Ausencia	100,0%*	11,1%*	60,0%	10,0%*	46,2%	<0,001
	Ligero	0,0%*	55,6%	40,0%	60,0%	38,5%	
	Moderado	0,0%	33,3%*	0,0%	20,0%	12,8%	
	Severo	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	2,6%	
	No valorable	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%*	10,3%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

En el grupo Wallstent™, cabe destacar que tanto en el segmento proximal al stent, como en el segmento a 0 cm de éste, no hubo ningún individuo en el que no se apreciara engrosamiento epitelial, siendo ligero en un 77,8% de los casos en el segmento proximal. En el segmento a 0 cm, el 55,6% de los casos presentaron un engrosamiento ligero, siendo moderado en el 33,3%. Sin embargo, hubo individuos sin alteración del grosor en el resto de localizaciones. En un 55,6% de los casos del segmento a 2 cm, y en un 11,1% de los sujetos tanto en el segmento a 4 cm como en el segmento distal. En estos dos últimos segmentos el mayor grado de engrosamiento que se observó fue moderado, en el 22,2% de los animales en el segmento a 4 cm y en el 33,3% en el segmento distal.

En el grupo al que se le implantó Zilver® Flex™ no se observaron diferencias significativas respecto al resto de grupos en ninguno de los segmentos estudiados. No obstante, es reseñable que un alto porcentaje de individuos, no mostró incrementos del grosor del epitelio traqueal (60% en el segmento proximal y distal, 75% en los segmentos a 0 cm, 2 cm y 4 cm). Los individuos en los que se desarrolló el engrosamiento del epitelio, éste fue ligero, a excepción del 10% de los individuos en el extremo proximal al stent, en los que fue severo y el 12,5 % del segmento a 0 cm en los que fue moderado.

En el grupo al que se le implantó un Zilver® PTX®, cabe destacar que el porcentaje de individuos en los que no fue valorable en grado de engrosamiento por destrucción del epitelio es estadísticamente significativo en todos los segmentos (30% en los segmentos proximal, a 0 cm, a 2 cm y a 4 cm y 40% en el segmento distal). No obstante, en todos los segmentos hubo individuos que no mostraron alteraciones del grosor epitelial (30% en el extremo proximal, 20% a 0 cm, 40% a 2 cm y 10% a 4 cm y distalmente). En caso de producirse incremento del grosor, éste fue ligero o moderado, excepto en el 10% del segmento distal que fue severo.

7.7.1.2. Índice de engrosamiento epitelial

Se apreciaron diferencias significativas en función del grupo (Tabla 52). Lógicamente, en el grupo al que no se le implantó stent no se formó engrosamiento, siendo significativamente diferente a los demás.

Tabla 52. Índice establecido para engrosamiento epitelial

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	8	5,50 ± 1,77 ^b	3	8
Zilver® Flex™	8	2,13 ± 2,75 ^c	0	8
Zilver® PTX®	6	3,67 ± 1,21 ^c	2	5
Total	32	2,59 ± 2,70	0	8

Significación según test de Kruskal-Wallis, p<0,001

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

No se apreciaron diferencias significativas entre el grupo Zilver® Flex™ y Zilver® PTX®, aunque fue mayor el segundo. Sin embargo el valor obtenido para el grupo Wallstent™ fue significativamente superior al resto.

Por lo tanto el grosor de la estenosis fue de manera ascendente: Sin stent, Zilver® Flex™, Zilver® PTX® y Wallstent™.

7.7.2. Engrosamiento subepitelial

7.7.2.1. Engrosamiento subepitelial en función del segmento traqueal

Tras el estudio estadístico, aparecieron diferencias significativas entre grupos en todos los segmentos (Tabla 53).

Tabla 53. Grado de engrosamiento subepitelial

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%*	0,0%*	70,0%	60,0%	59,0%	0,001
	Ligero	0,0%	33,3%*	10,0%	10,0%	12,8%	
	Moderado	0,0%	44,4%*	20,0%	20,0%	20,5%	
	Severo	0,0%	22,2%	0,0%	10,0%	7,7%	
0	Ausencia	100,0%	11,1%*	37,5%*	40,0%	48,6%	<0,001
	Ligero	0,0%	11,1%*	50,0%	50,0%	27,0%	
	Moderado	0,0%	55,6%	12,5%*	0,0%	16,2%	
	Severo	0,0%	22,2%	0,0%	10,0%	8,1%	
2	Ausencia	90,0%*	22,2%*	62,5%	50,0%	56,8%	0,043
	Ligero	10,0%	66,7%*	37,5%	20,0%	32,4%	
	Moderado	0,0%	11,1%	0,0%	10,0%	5,4%	
	Severo	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%*	5,4%	
4	Ausencia	100,0%*	22,2%*	75,0%	50,0%	62,2%	0,007
	Ligero	0,0%	55,6%	25,0%	40,0%	29,7%	
	Moderado	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Severo	0,0%	22,2%	0,0%	10,0%	8,1%	
D	Ausencia	100,0%*	22,2%*	80,0%	50,0%	64,1%	0,007
	Ligero	0,0%	22,2%	10,0%	30,0%	15,4%	
	Moderado	0,0%	22,2%	10,0%	20,0%	12,8%	
	Severo	0,0%	33,3%*	0,0%	0,0%	7,7%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

El grupo al que se le implantó un Wallstent™ fue el que menor porcentaje de animales sin alteración del tejido subepitelial presentó, de manera que en el extremo proximal, todos sufrieron incremento del grosor de esta región, un 88,9% a 0 cm, y un 77,8% en

el resto de localizaciones. El grado de engrosamiento observado varió entre todos los grados posibles, siendo reseñable la aparición de engrosamiento severo en todos los segmentos a excepción de a 2 cm.

Un alto porcentaje de individuos del grupo Zilver® Flex™ no sufrió alteración del tejido subepitelial en todos los segmentos excepto a 0 cm (70% en el segmento proximal, 37,5% a 0 cm, 62,5% a 2 cm, 75% a 4 cm y 80 % en el segmento distal). En los casos en los que esta región se engrosó, lo hizo de forma ligera o en menor proporción de forma moderada, sin llegar en ningún caso a ser severa.

En el grupo Zilver® PTX®, aproximadamente la mitad de los individuos no sufrieron alteración subepitelial. No obstante, hubo casos en todos los segmentos en los que este engrosamiento fue severo (10% en todos los segmentos, excepto el 20% en el segmento a 2 cm), así como casos de engrosamiento ligero y moderado.

7.7.2.2. Índice de engrosamiento subepitelial

Se observaron diferencias significativas entre todos los grupos estudiados, salvo entre el grupo sin stent y el Zilver® Flex™, así como entre Zilver® PTX® y Zilver® Flex™ (Tabla 54).

El grupo que mayor engrosamiento subepitelial presentó fue el Wallstent™, seguido del Zilver® PTX® y después Zilver® Flex™.

Tabla 54. Índice establecido para engrosamiento subepitelial

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,10 ± 0,32 ^a	0	1
Wallstent™	9	7,56 ± 2,7 ^b	4	11
Zilver® Flex™	8	2,38 ± 2,83 ^{ac}	0	7
Zilver® PTX®	10	4,00 ± 3,74 ^c	0	12
Total	37	3,46 ± 3,79	0	12

Significación según test de Kruskal-Wallis, p<0,001

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.3. Alteración epitelial

7.7.3.1. Alteración epitelial en función del segmento traqueal

Se valoró el estado del epitelio traqueal de cada una de las muestras obtenidas para evaluar el grado de alteración, y se observó que como era esperable, en ningún caso del grupo sin stent se observó alteración del epitelio traqueal (Tabla 55).

En el grupo al que se le implantó Wallstent™, se produjo alteración el epitelio de todos los individuos en todos los segmentos, salvo en el 11,1% de las muestras obtenidas a 2 cm. Cabe destacar que en este segmento traqueal no se produjeron alteraciones severas, a diferencia del resto de segmentos (en el 22,2% de los casos en el extremo proximal, 33,3% a 0 cm, 11,1% a 4 cm y en el extremo distal). De manera que

en el centro del stent, la alteración epitelial fue menor que en el resto de localizaciones.

Tabla 55. Alteración epitelial en función del segmento traqueal

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%*	0,0%*	30,0%	0,0%*	33,3%	<0,001
	Ligero	0,0%*	44,4%	50,0%*	10,0%	25,6%	
	Moderado	0,0%*	33,3%	20,0%	50,0%*	25,6%	
	Severo	0,0%	22,2%*	0,0%	0,0%	5,1%	
	No valorable	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%*	10,3%	
0	Ausencia	100,0%*	0,0%*	37,5%	0,0%*	48,6%	<0,001
	Ligero	0,0%	11,1%	50,0%*	20,0%	35,1%	
	Moderado	0,0%*	44,4%	0,0%	50,0%*	18,9%	
	Severo	0,0%	33,3%*	12,5%	0,0%	10,8%	
	No valorable	0,0%	11,1%	0,0%	30,0%*	10,8%	
2	Ausencia	100,0%	11,1%*	50,0%	0,0%*	40,5%	<0,001
	Ligero	0,0%	22,2%	37,5%	20,0%	18,9%	
	Moderado	0,0%*	44,4%	12,5%	40,0%	24,3%	
	Severo	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	2,7%	
	No valorable	0,0%	22,2%	0,0%	30,0%*	13,5%	
4	Ausencia	100,0%*	0,0%*	37,5%	0,0%*	35,1%	<0,001
	Ligero	0,0%*	22,2%	62,5%*	30,0%	27,0%	
	Moderado	0,0%*	55,6%*	0,0%	40,0%	24,3%	
	Severo	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	2,7%	
	No valorable	0,0%*	11,1%	0,0%	30,0%*	10,8%	
D	Ausencia	100,0%	0,0%*	30,0%	0,0%*	33,3%	<0,001
	Ligero	0,0%	33,3%	40,0%	20,0%	23,1%	
	Moderado	0,0%	55,6%*	20,0%	20,0%	23,1%	
	Severo	0,0%	11,1%	10,0%	0,0%	5,1%	
	No valorable	0,0%	0,0%	0,0%	60,0%*	15,4%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

El grupo Zilver® Flex™ es el único grupo en el que hubo muestras que no mostraron alteración del epitelio en ninguna localización (30% de las muestras del segmento proximal, 37,5% a 0 cm y 4 cm, 50,0% a 2 cm y 30,0% en el extremo distal). Las alteraciones observadas no fueron severas en ningún caso, a excepción del 12,5% de los casos a 0 cm. En ningún caso hubo destrucción del epitelio que impidiera estudiar la celularidad epitelial. En el centro del stent fue donde se produjo menor alteración.

En el grupo Zilver® PTX® cabe destacar que en todos los segmentos estudiados se observó alteración o destrucción epitelial. Se produjo una moderada alteración del epitelio en el 50% de las muestras valoradas de los segmentos proximal y 0 cm. Alteración severa sólo se observó en el 10% del segmento a 2 cm, sin embargo es significativo el alto porcentaje de animales respecto a los demás grupos en los que no se pudo valorar el grado de alteración por la destrucción del epitelio (40% en el segmento proximal, 30% a 0 cm, 2 cm y 4 cm, y en el 60% de los casos en el segmento distal).

7.7.3.2. Índice de alteración epitelial

Se observaron diferencias significativas según el tipo de stent (Tabla 56). En el caso del grupo sin stent, no hubo alteración del epitelio, de forma que hubo diferencias significativas con el resto de stents.

El grupo Zilver® PTX® fue el que presentó mayor alteración epitelial, sin ser estadísticamente significativo respecto al grupo Wallstent™, pero si con el resto.

Tabla 56. Índice establecido para alteración epitelial

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	9	10,11 ± 3,10 ^b	5	15
Zilver® Flex™	8	4,25 ± 3,54 ^c	0	11
Zilver® PTX®	10	12,9 ± 5,36 ^b	7	20
Total	37	6,86 ± 6,25	0	20

Significación según test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.4. Metaplasia escamosa

7.7.4.1. Metaplasia escamosa en función del segmento traqueal

Se observaron diferencias significativas entre grupos en todos los segmentos estudiados (Tabla 57). En el grupo al que no se le implantó stent, no apareció metaplasia escamosa en ningún caso.

El grupo Wallstent™ fue el que mayor porcentaje de casos hubo con metaplasia escamosa, siendo significativamente superior en todos los segmentos (77,8% en el segmento proximal, 88,9% a 0 cm, 55,6% a 4 cm y distalmente), salvo a 2 cm del stent (22,2%), en el que fue el grupo Zilver® PTX® el que mostró mayor proporción (40%). Por lo tanto, en el grupo Wallstent™ se observó mayor presencia de metaplasia en los extremos del stent, sobre todo proximalmente, que en el centro del mismo.

En el grupo Zilver® Flex™, no se observó metaplasia escamosa, a excepción del 25% de los casos del segmento a 4 cm.

En el grupo Zilver® PTX® hubo presencia de células metaplásicas en todas las localizaciones (30% en los extremos proximal y distal, 50% a 0 cm y 20% a 4 cm), aunque en menor proporción que en el grupo Wallstent™, salvo en el segmento central (40%). De manera, que en este grupo, donde mayor proporción de metaplasia se produjo fue en la zona central y a 0 cm.

Tabla 57. Presencia de metaplasia escamosa

Segmento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	0,0%	77,8%*	0,0%	30,0%	25,6%	<0,001
0	0,0%	88,9%*	0,0%	50,0%	35,1%	<0,001
2	0,0%	22,2%	0,0%	40,0%*	16,2%	0,020
4	0,0%	55,6%*	25,0%	20,0%	24,3%	0,021
D	0,0%	55,6%*	0,0%	30,0%	20,5%	0,002

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

7.7.4.2. Índice de metaplasia escamosa

Se observaron diferencias significativas entre todos los grupos con stent, siendo el grupo Wallstent™ el que la presentó con mayor frecuencia, seguido por el Zilver® PTX® y por último el Zilver® Flex™, que no mostró diferencias significativas con el grupo sin stent (Tabla 58).

Tabla 58. Índice establecido para metaplasia escamosa

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	9	3,00 ± 1,41 ^b	1	5
Zilver® Flex™	8	0,25 ± 0,46 ^a	0	1
Zilver® PTX®	10	1,70 ± 1,70 ^c	0	4
Total	37	1,24 ± 1,64	0	5

Significación según test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.5. Neovascularización

7.7.5.1. Neovascularización en función del segmento traqueal

Una vez realizado el estudio estadístico se obtuvieron los resultados reflejados en la Tabla 59.

En ningún caso se percibió un incremento de la neovascularización en los individuos del grupo al que no se le implantó stent.

El grupo que presentó mayor proporción de individuos sin aumento del número de vasos fue el Zilver® Flex™ (80% proximal y distal, 75% a 0 cm, 87,5% a 2 cm y 100% a 4 cm) y en caso de presentarlo fue ligero, seguido del Zilver® PTX® (0% proximal, 30% a 0 cm, 40% a 2 y 4 cm y 50 % distal), y por último el Wallstent™ (33,3% proximal y distal, 11,1% a 0 y 2 cm, y 22,2% a 4 cm).

Es significativamente superior el porcentaje de animales del grupo Wallstent™ que sufrió una severa neovascularización respecto al resto de los grupos, observándose en todos los segmentos. En el grupo Zilver® Flex™, en caso de percibirse, la neovascularización fue ligera.

En el grupo Zilver® PTX®, el porcentaje de animales que sufrieron neovascularización ligera respecto al resto de grupos fue significativamente superior en todos los segmentos (80% proximal, 60% a 0 y 4 cm y 50% distalmente) menos el central (60%), debido a que en la mayoría de los casos en los que se formaron nuevos vasos fue de forma ligera.

Tabla 59. Neovascularización

Segmento	Grado de neovascularización	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%*	33,3%	80,0%	0,0%*	53,8%	<0,001
	Ligero	0,0%*	33,3%	20,0%	80,0%*	33,3%	
	Severo	0,0%	33,3%*	0,0%	20,0%	12,8%	
0	Ausencia	100,0%*	11,1%*	75,0%	30,0%	54,1%	<0,001
	Ligero	0,0%*	33,3%	25,0%	60,0%*	29,7%	
	Severo	0,0%	55,6%*	0,0%	10,0%	16,2%	
2	Ausencia	100,0%*	11,1%*	87,5%	40,0%	59,5%	<0,001
	Ligero	0,0%*	66,7%*	12,5%	60,0%	35,1%	
	Severo	0,0%	22,2%*	0,0%	0,0%	5,4%	
4	Ausencia	100,0%*	22,2%*	100,0%*	40,0%	64,9%	<0,001
	Ligero	0,0%*	33,3%	0,0%	60,0%*	24,3%	
	Severo	0,0%	44,4%*	0,0%	0,0%*	10,8%	
D	Ausencia	100,0%*	33,3%*	80,0%	50,0%	66,7%	0,003
	Ligero	0,0%*	33,3%	20,0%	50,0%*	25,6%	
	Severo	0,0%	33,3%*	0,0%	0,0%	7,7%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

7.7.5.2. Índice de neovascularización

Con los resultados obtenidos se efectuó el estudio estadístico (Tabla 60).

Se observaron diferencias significativas entre todos los grupos con stent. La neovascularización observada en el grupo Wallstent™ fue estadísticamente superior

al resto, seguida por el grupo Zilver® PTX® y por último el Zilver® Flex™. Entre este último y el grupo sin stent no hubo diferencias significativas.

Tabla 60. Índice establecido para neovascularización

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	9	5,78 ± 1,86 ^b	3	9
Zilver® Flex™	8	0,88 ± 1,35 ^a	0	3
Zilver® PTX®	10	3,70 ± 1,70 ^c	1	6
Total	37	2,59 ± 2,69	0	9

Significación según test de Kruskal-Wallis, p<0,001

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.6. Inflamación aguda

7.7.6.1. Inflamación aguda en función del segmento traqueal

Tras la valoración del tipo y grado de inflamación en caso de existir, se observó que ninguno de los sujetos del grupo sin stent mostró reacción inflamatoria aguda en la pared traqueal en ninguno de los niveles (Tabla 61).

Tabla 61. Inflamación aguda

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%	66,7%	90,0%	100,0%	89,6%	0,203
	Ligera	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Moderada	0,0%	22,2%	10,0%	0,0%	7,7%	
	Severa	0,0%	11,1%*	0,0%	0,0%	2,6%	
0	Ausencia	100,0%	44,4%*	75,0%	90,0%	78,4%	0,023
	Ligera	0,0%	33,3%*	25,0%	0,0%	13,5%	
	Moderada	0,0%	22,2%	0,0%	10,0%	8,1%	
	Severa	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
2	Ausencia	100,0%	55,6%*	87,5%	90,0%*	83,8%	0,087
	Ligera	0,0%	33,3%*	12,5%	0,0%	10,8%	
	Moderada	0,0%	11,1%	0,0%	10,0%	5,4%	
	Severa	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

Tabla 61 (continuación). Inflamación aguda

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
4	Ausencia	100,0%	44,4%	87,5%	80,0%	78,4%	0,061
	Ligera	0,0%	33,3%	12,5%	0,0%	10,8%	
	Moderada	0,0%	11,1%*	0,0%	20,0%	8,1%	
	Severa	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	2,7%	
D	Ausencia	100,0%	66,7%*	90,0%	100,0%	89,7%	0,195
	Ligera	0,0%	0,0%	10,0%	0,0%	2,6%	
	Moderada	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	2,6%	
	Severa	0,0%	22,2%*	0,0%	0,0%	5,1%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

El grupo Wallstent™ es el que menor proporción de animales sin inflamación presentó en todas las localizaciones, siendo significativamente inferior a 0 cm (44,4%), 2 cm (55,6%) y distal (66,7%). Fue el único grupo en el que hubo inflamación de grado severo, aunque en un bajo porcentaje de individuos (11,1% en el segmento proximal y a 4 cm y 22,2% en el extremo distal). Hubo además muestras en las que se observó inflamación ligera y moderada.

Entre los animales del grupo Zilver® Flex™ hubo un bajo número que sufrió inflamación aguda, y en caso de aparecer fue de forma ligera en todos los segmentos (25% a 0 cm, 12,5% a 2 cm y 4 cm y 10% en el extremo distal).

En ninguno de los animales del grupo Zilver® PTX® hubo reacción inflamatoria aguda salvo una baja proporción en el segmento a 0 cm, a 2 cm y 4 cm (10%, 10% y 20% de los casos respectivamente) y en éstos fue una reacción moderada

7.7.6.2. Índice de inflamación aguda

Se apreciaron diferencias significativas entre el grupo Wallstent™ y el resto, de manera que este grupo presentó mayor grado de inflamación aguda que los demás grupos (Tabla 62).

Tabla 62. Índice establecido para inflamación aguda

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	9	3,89 ± 4,60 ^b	0	13
Zilver® Flex™	8	0,88 ± 2,10 ^a	0	6
Zilver® PTX®	10	0,80 ± 1,93 ^a	1	6
Total	37	1,35 ± 2,96	0	13

Significación según test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.7. Inflamación crónica

7.7.7.1. Inflamación crónica en función del segmento traqueal

Del mismo modo se evaluó el grado de inflamación crónica (Tabla 63), y en una ocasión más en ninguno de los animales del grupo sin stent se apreció inflamación crónica.

Tabla 63. Inflamación crónica

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%*	44,4%	40,0%	0,0%*	46,2%	<0,001
	Ligera	0,0%*	22,2%	60,0%*	30,0%	28,2%	
	Moderada	0,0%	22,2%	0,0%	60,0%*	20,5%	
	Severa	0,0%	11,1%	0,0%	10,0%	5,1%	
0	Ausencia	100,0%*	55,6%	50,0%	10,0%*	54,1%	<0,001
	Ligera	0,0%*	22,2%	50,0%	50,0%	29,7%	
	Moderada	0,0%	22,2%	0,0%	40,0%*	16,2%	
	Severa	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
2	Ausencia	100,0%*	44,4%	25,0%	10,0%	45,9%	<0,001
	Ligera	0,0%*	33,3%	75,0%	60,0%	40,5%	
	Moderada	0,0%	22,2%	0,0%	30,0%	13,5%	
	Severa	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
4	Ausencia	100,0%*	55,6%	37,5%	20,0%*	54,1%	<0,001
	Ligera	0,0%*	33,3%	62,5%	30,0%	29,7%	
	Moderada	0,0%	11,1%	0,0%	50,0%*	16,2%	
	Severa	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
D	Ausencia	100,0%*	33,3%	50,0%	10,0%*	48,7%	<0,001
	Ligera	0,0%*	33,3%	50,0%	30,0%	28,2%	
	Moderada	0,0%	33,3%	0,0%	50,0%*	20,5%	
	Severa	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	2,6%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

Del grupo Wallstent™, aproximadamente el 50% de los individuos mostraron inflamación crónica, tanto de grado ligero como moderado, apareciendo de forma severa en un 11,1% de las muestras del segmento proximal.

En el grupo Zilver® Flex™, todos los animales que presentaron inflamación crónica fue de manera ligera (60% de los casos del segmento proximal, 50% a 0 cm y distal, 75% a 2 cm y 62,5% a 4 cm) En el resto de los casos no se observó una imagen compatible con inflamación crónica.

El grupo Zilver® PTX® fue en el que hubo menor proporción de animales sin inflamación crónica (0% en el segmento proximal, 10% a 0 cm, 2 cm y distalmente, y 20% a 4 cm). Asimismo, fue significativamente superior el porcentaje de animales respecto a los demás grupos, que sufrieron una inflamación crónica moderada en todos los segmentos salvo en el central (60% en el proximal, 40% a 0 cm, 30% a 2 cm y 50% a 4 cm y distalmente). Además, el 10% de los animales padecieron inflamación crónica severa en el segmento tanto proximal como distal.

7.7.7.2. Índice de inflamación crónica

Una vez obtenidos los resultados de los diferentes grupos se realizó el estudio estadístico (Tabla 64), y en el examen del grado de inflamación crónica de las muestras, se observaron diferencias significativas entre los grupos.

El grupo sin stent resultó estadísticamente inferior al resto, puesto que en ningún caso aparecieron células inflamatorias. Sin embargo, el grupo Zilver® PTX® fue estadísticamente superior al resto, siendo el grupo en el que la inflamación crónica se manifestó de forma más acusada.

Entre los grupos Zilver® Flex™ y Wallstent™ no se observaron diferencias significativas, pero sí con el resto. Estos grupos mostraron un grado intermedio de inflamación crónica.

Tabla 64. Índice establecido para inflamación aguda

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	9	4,00 ± 3,64 ^b	0	10
Zilver® Flex™	8	2,88 ± 2,10 ^b	0	5
Zilver® PTX®	10	7,20 ± 1,68 ^c	4	9
Total	37	3,54 ± 3,44	0	10

Significación según test de Kruskal-Wallis, p<0,001

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.8. Presencia de granulomas

7.7.8.1. Presencia de granulomas en función del segmento traqueal

Sólo existieron diferencias significativas entre los grupos en el segmento proximal al stent (Tabla 65), ya que en el caso del grupo Wallstent™, la proporción de animales en los que apareció un granuloma fue significativamente superior al resto y por tanto, menor el porcentaje de animales sin granuloma.

Como era esperable, no apareció ningún granuloma en los sujetos del grupo sin stent.

En el grupo Wallstent™ fue donde mayor proporción de animales sufrieron granulomas, apareciendo en todos los segmentos (Figura 169) a excepción del central (44,4% de los casos en el segmento proximal al stent, 11,1% en el segmento a 0 cm,

4 cm y 33,3% en el segmento distal), de manera que en los extremos, sobre todo en el proximal fue donde mayor prevalencia de granulomas hubo. Además, fue el único grupo en el que se apreció más de un granuloma en un mismo segmento, y ocurrió distalmente al stent (11,1%).

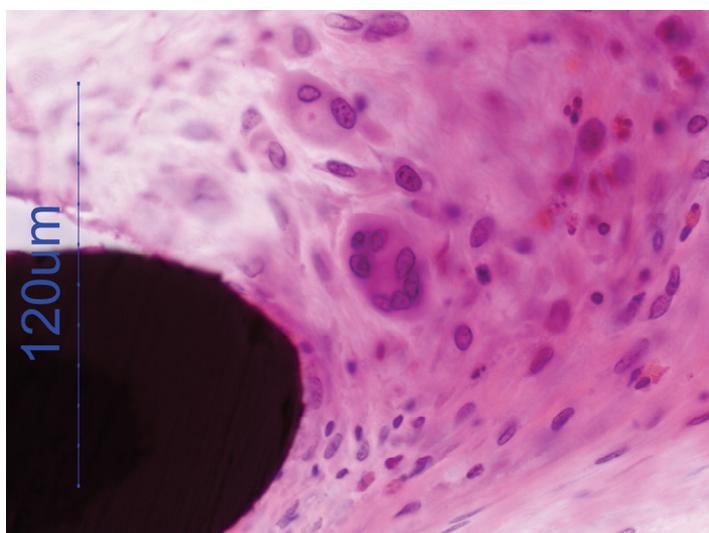


Figura 169. Imagen histológica del segmento o de un individuo del grupo Wallstent™. Se observa una célula gigante multinucleada típica de granuloma a cuerpo extraño. H-E, 60X

Tabla 65. Presencia de granulomas

Segmento	Grado de engrosamiento	Sin stent (n=10)	Wallstent™ (n=9)	Zilver® Flex™ (n=10)	Zilver® PTX® (n=10)	Total (n=39)	p**
P	Ausencia	100,0%	55,6%*	100,0%	100,0%	89,7%	0,004
	Uno	0,0%	44,4%*	0,0%	0,0%	10,3%	
	Más de uno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
o	Ausencia	100,0%	88,9%	100,0%	90,0%	94,6%	0,427
	Uno	0,0%	11,1%	0,0%	10,0%	5,4%	
	Más de uno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
2	Ausencia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	nc
	Uno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Más de uno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
4	Ausencia	100,0%	88,9%	87,5%	87,5%	91,9%	0,569
	Uno	0,0%	11,1%	12,5%	12,5%	8,1%	
	Más de uno	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
D	Ausencia	100,0%	66,7%	90,0%	90,0%	87,2%	0,360
	Uno	0,0%	22,2%	10,0%	10,0%	10,3%	
	Más de uno	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%	2,6%	

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

**Significación según prueba de likelihood ratio

En el grupo Zilver® Flex™ se observó granuloma en una baja proporción de animales en los segmentos distal (10%) y a 4 cm (12,5%), es decir, en la región distal del stent y el tejido adyacente. Sin embargo no aparecieron ni en la región proximal ni central.

En el grupo Zilver® PTX®, al igual que en el resto de los grupos, no hubo granulomas en la región central del stent. Éstos aparecieron en baja proporción en el segmento 0 (a 4 cm y distalmente al stent)

7.7.8.2. Índice de presencia de granulomas

El grupo Wallstent™ fue estadísticamente superior al resto en cuanto a formación de granulomas. En el resto de los grupos la presencia de los mismos fue inferior (Tabla 66).

Tabla 66. Índice establecido para granuloma

	n	Media ± DE	min	Max
Sin stent	10	0,00 ± 0,00 ^a	0	0
Wallstent™	9	1,11 ± 0,78 ^b	0	2
Zilver® Flex™	8	0,25 ± 0,70 ^a	0	2
Zilver® PTX®	10	0,30 ± 0,67 ^a	0	2
Total	37	0,41 ± 0,72	0	10

Significación según test de Kruskal-Wallis, p<0,001

Valores con superíndices iguales indican que no hay diferencias significativas según prueba U de Mann-Whitney

7.7.9. Otros hallazgos

En el estudio histológico microscópico cabe destacar que en el grupo Zilver® PTX® se observaron casos en los que el stent había atravesado el cartílago traqueal (Figuras 170 y 171) o la membrana posterior (Figura 172).

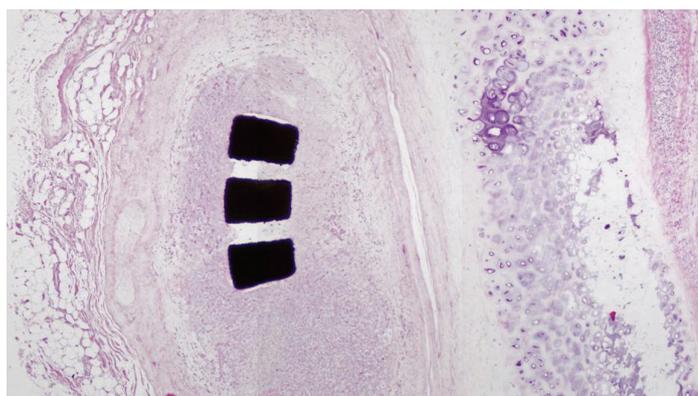


Figura 170. Imagen histológica de un corte transversal de la tráquea de un individuo del grupo Zilver® PTX®, en el que el stent ha atravesado el cartílago

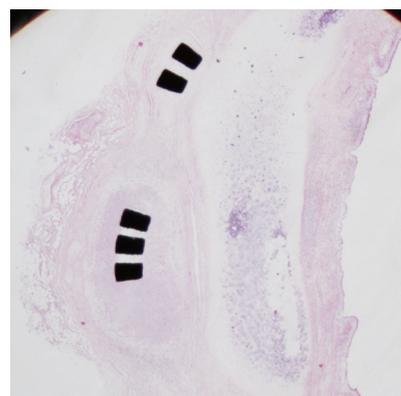


Figura 171. Imagen histológica del segmento 2 de un individuo del grupo Zilver® PTX® en la que se observa que el stent ha atravesado el cartílago. H-E, 2X

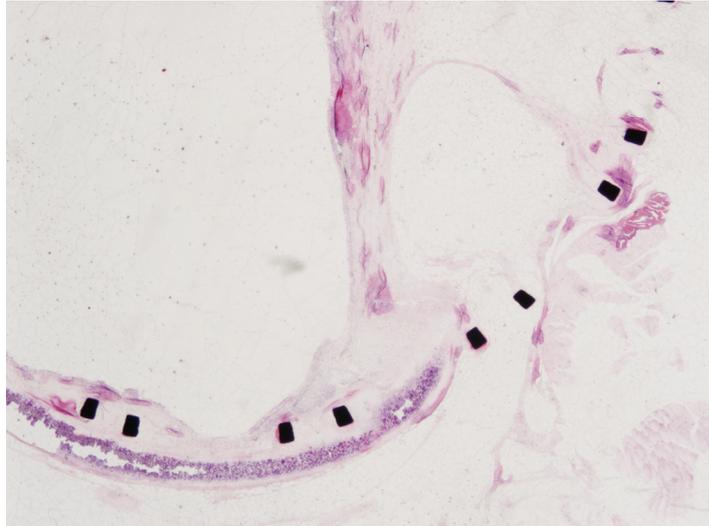


Figura 172. Imagen histológica del segmento 2 de un individuo del grupo Zilver® PTX® en la que se observa que el stent no ha atravesado el cartílago, pero si la membrana posterior. H-E, 2X

7.8. Correlación de los resultados y concordancia de las pruebas diagnósticas

7.8.1. Correlación entre el mismo parámetro valorado en diferentes pruebas diagnósticas

Se estudió la correlación entre el valor obtenido en diferentes pruebas diagnósticas para un mismo parámetro (Tabla 67).

Tabla 67. Correlación entre el mismo parámetro valorado en diferentes pruebas diagnósticas

Parámetro	Pruebas diagnósticas	n	ρ	ρ^2	p
Neovascularización	Histología microscópica Estudio macroscópico	37	0,861	0,743	<0,001
Inflamación aguda y crónica	Histología microscópica Endoscopia	32	0,824	0,679	<0,001
Presencia de granuloma	Histología microscópica Endoscopia	32	0,331	0,109	0,064
Presencia de granuloma	Histología microscópica TC día 90	23	-0,033	0,011	0,880
Engrosamiento	Histología microscópica TC día 90	23	0,830	0,689	<0,001

ρ : Coeficiente de correlación de Spearman; ρ^2 : Coeficiente de determinación

Se detectó correlación positiva en los siguientes parámetros:

- Neovascularización observada en el estudio macroscópico e histológico en un 74,3%
- Inflamación observada en el estudio histológico y endoscópico en un 67,9%
- Engrosamiento observado en histología y en el estudio TC a día 90 en un 68,9%

Sin embargo no fue estadísticamente significativa la correlación en la presencia de granuloma valorada en distintas pruebas diagnósticas.

7.8.2. Correlación entre diferentes parámetros

Además se hizo un estudio de la correlación de diferentes parámetros que podrían estar relacionados, medidos con diferentes técnicas diagnósticas (Tabla 68).

Tabla 68. Correlación entre distintos parámetros

Resultados diagnósticos estudiados	n	ρ	ρ^2	p
Relación entre stent y pared traqueal (estudio macroscópico)	37	0,143	0,020	0,398
Alteración epitelial (histología microscópica)				
Alteración epitelial (histología microscópica)	32	0,523	0,273	0,002
Retención de secreciones (endoscopia)				
Neovascularización (estudio macroscópico)	34	0,384	0,147	0,025
Congestión (endoscopia)				
Neovascularización (histología microscópica)	32	0,530	0,281	0,002
Congestión (endoscopia)				
Engrosamiento epitelial (histología microscópica)	22	0,849	0,721	<0,001
Estenosis (TC día 90)				
Engrosamiento (TC a día 90)	23	0,770	0,593	<0,001
Inflamación aguda y crónica (histología microscópica)				

ρ : Coeficiente de correlación de Spearman; ρ^2 : Coeficiente de determinación

Existió correlación positiva entre los siguientes parámetros:

- Alteración epitelial en el estudio histológico microscópico y retención de secreciones observadas en el estudio endoscópico en el 27,3%
- Neovascularización del estudio macroscópico y congestión detectada en el estudio endoscópico en el 14,7%
- Neovascularización del estudio histológico microscópico y congestión detectada en el estudio endoscópico en el 28,1%
- Engrosamiento epitelial del estudio histológico microscópico y estenosis detectada en el estudio TC a día 90 en el 72,1%
- Engrosamiento observado en el estudio TC a día 90 y la inflamación detectada en el estudio histológico microscópico en el 59,3%

7.8.3. Concordancia de las pruebas diagnósticas

Al valorar la presencia de estenosis traqueal, el grado de concordancia entre las diferentes pruebas diagnósticas empleadas fue variable. La concordancia fue escasa entre tomografía computarizada y las otras dos técnicas utilizadas (endoscopia y análisis histológico microscópico), aunque en el primer caso los resultados no fueron significativos. Por su parte, el grado de concordancia entre la histología y la endoscopia fue ligeramente superior, aunque débil (Tabla 69).

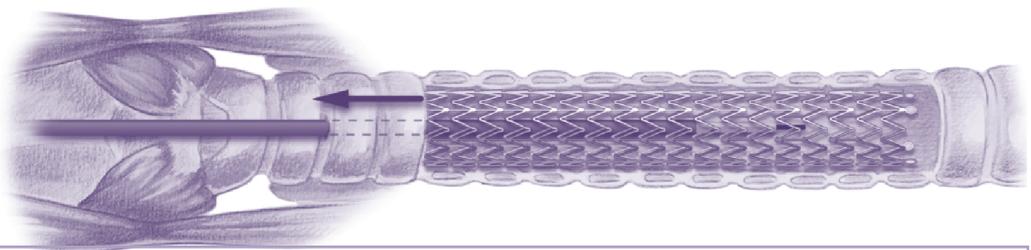
Tabla 69. Concordancia entre pruebas diagnósticas para la valoración del grado de estenosis

	κ	Error estándar	Grado de concordancia	p
TC vs Endoscopia	0,171	0,097	Escaso	0,058
TC vs Histología	0,179	0,087	Escaso	0,024
Histología vs Endoscopia	0,298	0,101	Débil	0,001

En el caso de la comparación de imágenes compatibles con granuloma obtenidas por las tres técnicas citadas, el grado de concordancia entre ellas fue similar al observado en la evaluación de la estenosis traqueal, con excepción del obtenido entre tomografía computarizada y endoscopia, que en este caso presentó una concordancia débil (Tabla 70).

Tabla 70. Concordancia entre pruebas diagnósticas para la valoración de la presencia de granuloma

	κ	Error estándar	Grado de concordancia	p
TC vs Endoscopia	0,327	0,117	Débil	0,001
TC vs Histología	0,165	0,174	Escaso	0,072
Histología vs Endoscopia	0,206	0,113	Débil	0,005



8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

El uso de stents metálicos para el tratamiento de las lesiones traqueobronquiales es controvertido. Los detractores subrayan las desventajas del uso de un metal en la vía aérea y la dificultad para su recuperación cuando aparecen complicaciones. Todos los dispositivos (plásticos o metálicos) implantados en la tráquea o en los bronquios son susceptibles de reaccionar de forma desmesurada y producir reacción epitelial hipertrófica y granulomas a cuerpo extraño. La diferencia entre uno y otro es que en caso de complicaciones, los plásticos se pueden extraer con facilidad, mientras que los metálicos o no se pueden extraer o constituye una maniobra muy dificultosa. Por otra parte se ha detectado una cierta animadversión de los endoscopistas al uso de stents metálicos, al menos hasta que estos fueron implantables a través del fibrobroncoscopio flexible (Dumon, 1990; Kshetry y cols, 1997; Mehta y Dasgupta, 1999; Chhajed y cols, 2001).

Los stents metálicos han demostrado beneficios mayores o menores en casi todas las áreas del organismo humano (Alhalbouni y cols, 2011; Gwon y cols, 2011; Kim y cols, 2011; Lee y cols, 2011 b; Li y cols, 2011) y esta afirmación no está cuestionada en la literatura médica. Resulta paradójico que en el árbol traqueobronquial, desde el inicio, estos dispositivos hayan sufrido un rechazo frontal desde la broncología. ¿Existen fundamentos científicos, clínicos o de hipótesis que avalen este rechazo?. La razón primordial ha sido las importantes complicaciones que presentan algunos tipos de stent, granulomas e hiperplasia epitelial fundamentalmente, y la dificultad o imposibilidad de retirada de dichos stents. Por otra parte, podrían existir ciertas pautas rutinarias a las que están acostumbrados los broncólogos, que son los que abordan el tratamiento de este tipo de patología, que podrían haber conducido al uso mayoritario de stents plásticos. Estas razones, junto con la recomendación de la FDA sobre el uso de stents metálicos para lesiones traqueobronquiales benignas (FDA, 2005; Lund, 2007) podrían haber favorecido el uso y la preferencia de los stents plásticos sobre los metálicos e incluso perjudicar el uso de éstos últimos para todos las indicaciones.

A pesar de las recomendaciones de la FDA y de la opinión de algunos autores (Gaisert y cols, 2003; Madden y cols, 2006; Chan y cols, 2008), numerosos autores han utilizado los stents metálicos tanto en el tratamiento de lesiones benignas como malignas con resultados aceptables y pocas complicaciones (Lehman y cols, 1998; Hautmann y cols, 2000; Thornton y cols, 2006; Husain y cols, 2007).

El uso inicial de stents metálicos para tratar lesiones traqueobronquiales partió de los radiólogos intervencionistas para pasar a los broncoscopistas en cuanto la reducción del calibre de los sistemas de liberación permitió ser guiado por el canal de trabajo del fibrobroncoscopio.

A pesar de que exista numerosa literatura médica con respecto al uso de stents metálicos en el árbol traqueobronquial en humanos (Fruchter, 2010; Charokopos, 2011; Gaafar, 2011), no es así en el caso de estudios en animal de experimentación. Existen pocos trabajos en la literatura biomédica que analicen el comportamiento del stent metálico en la mucosa traqueobronquial. Rauber y cols. (1989) estudiaron la respuesta de la pared traqueal en

10 conejos tras la implantación de stents de acero, con un tiempo de supervivencia que osciló entre 1 semana y 6 meses, detectando como complicación la aparición de granulomas. Sadawa y cols. (1991) analizaron los efectos de stents metálicos tipo Gianturco sobre la mucosa respiratoria en cuatro perros, realizando un estudio histológico sobre el recubrimiento epitelial de los stents. Observaron reepitelización del stent y mínimas alteraciones patológicas comparadas con otros. Tanabe (1993) utilizó este mismo tipo de stent en la tráquea de ocho perros, comparando diferentes fuerzas radiales, de manera que observó que los de mayor fuerza radial eran reepitelizados porque se incrustaban en la pared traqueal, a diferencia de los de menor fuerza radial. En este estudio se apuntó el potencial efecto nocivo de los stents metálicos expandibles como tratamiento de la estenosis traqueal. Por su parte, Mitsuoka y cols. (1998) estudiaron el comportamiento de un tipo de stent (Gianturco) recubierto de cuatro tipos de recubrimiento diferentes. El estudio analizó la respuesta epitelial en la tráquea de 20 perros, concluyendo que el recubierto con polipropileno fue el que mejores resultados obtuvo. Tsakayannis y cols. (1998) valoraron la respuesta traqueal de un stent Palmaz en un modelo animal de estenosis traqueal creado en corderos, y el análisis histológico posterior reveló la aparición de un pronunciado tejido de granulación. Finalmente, Ruegamer y cols. (1999) implantaron stents metálicos de tipo Palmaz en nueve cerdos de 4 semanas de edad. Las prótesis se incluyeron en la pared traqueal y se produjo crecimiento de la mucosa. Observaron inflamación pero no hubo necrosis ni invasión del cartílago. Las diferencias sustanciales de estos autores con respecto al presente estudio son metodológicas. En éste se analiza de forma prospectiva el comportamiento y respuesta epitelial de cuatro tipos de stent diferentes.

Cualquier tipo de stent, incluidos los plásticos, al agredir el epitelio respiratorio originan una lesión de la pared traqueal que el organismo intenta reparar. La respuesta es la reacción de la misma y la posibilidad de creación de granulomas a cuerpo extraño. Estos hallazgos han sido observados mediante broncoscopia y su estudio histopatológico se realiza a partir de biopsias traqueales (Zakaluzny, 2003; Grewe y cols, 2005; Chan, 2008; Shin, 2010). Los primeros stents metálicos utilizados en el árbol respiratorio fueron los Gianturco. Éste, construido con un monofilamento de acero inoxidable en forma de zig-zag que le confería gran fuerza radial, fue retirado muy inicialmente por las importantes complicaciones señaladas, tales como perforación de la pared traqueal, fístulas, etc (Varela y cols, 1990; Rafanan y Mehta, 2000; Lunn y cols, 2005). El stent Wallstent™, construido con 16-20 filamentos también de una aleación de acero (Elgiloy®), tiene forma de malla que le confiere una gran flexibilidad y buena fuerza radial. Fue el stent más difundido en el área del intervencionismo radiológico y también el más usado para la vía aérea (Monnier y cols, 1996; de Gregorio y cols, 1997; Dasgupta y cols, 1998; Saad y cols, 2003; Grewe y cols, 2005; Thornton y cols, 2006; Mroz y cols, 2008). El stent Wallstent™ todavía está en el mercado y se sigue utilizando para muchas indicaciones, entre ellas la vía aérea. En él se han descrito fundamentalmente los hallazgos histológicos más relevantes en referencia a la reactividad epitelial y complicaciones en el humano. En la actualidad han irrumpido en el mercado los stents construidos con aleaciones más resistentes con mejores propiedades elásticas. Las aleaciones más usadas son el níquel y titanio (nitinol) y el cromo y cobalto. El nitinol es una aleación resistente a la fatiga, con suficiente fuerza radial y memoria de forma térmica. Estas características le confieren unas condiciones ideales para ser utilizado en cualquier

localización del organismo. Los más conocidos son los stents: Ultraflex (Boston Scientific) y Zilver Flex (Cook Medical). De hecho, la mayoría de las publicaciones clínicas actuales sobre uso de stents metálicos en la vía aérea se refieren a la utilización de stents de nitinol (Noppen, 2005; Isa y cols, 2006; Madden, 2006; Lund y cols, 2007; Gottlie, 2009; Gaafar, 2011; Chung y cols, 2011).

En nuestro conocimiento, no existe experiencia clínica ni experimental con el uso de stents metálicos recubiertos de drogas inhibidoras de la proliferación celular para tratar la estenosis de vía aérea. No obstante, en el trabajo realizado por Zhu y cols. (2011) se comprobó el efecto positivo de un stent bioabsorbible liberador de mitomicina C implantado en la tráquea frente a otros cuatro tipos de stent en una serie de 25 conejos. Además se han empleado stents liberadores de paclitaxel en el tratamiento de pacientes con enfisema para mantener la permeabilidad de la vía creada. Aunque inicialmente los resultados fueron prometedores, se comprobó que la mejoría sólo era pasajera (Choong y cols, 2006; Cardoso y cols, 2007; Choong y cols, 2009; Shah y cols, 2011b). La experiencia en el uso de stents liberadores de drogas antiproliferativas en territorio no vascular abarca diferentes localizaciones: tratamiento de lesiones neoplásicas en vía biliar e hígado (Machan, 2006; Lee, 2007; Lee, 2009c; Suk y cols, 2007), vías urinarias a nivel experimental (Liatsikos y cols, 2009; Kallidonis, 2011; Shin y cols, 2005) o en sarcoma subcutáneo (Machan y cols, 1997, citado por Machan, 2006); todas ellas con resultados favorables.

El uso de paclitaxel como droga de recubrimiento de dispositivos metálicos para modificar la respuesta epitelial o endotelial no arterial es una idea original de nuestro grupo de investigación y su primera aplicación fue en la implantación de filtros de vena cava (de Gregorio y cols, 2009). La hipótesis de uso de este tipo de stents recubiertos de droga para la vía aérea, entre otras, está plenamente justificada. Si la principal complicación en los stents del árbol traqueobronquial es la respuesta desmesurada de la pared a la agresión del propio stent, es una idea razonable modificar esta respuesta con inhibidores de la proliferación celular. Los hallazgos observados en el estudio *in vitro* realizado por nuestro grupo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla con diversos tipos de stent en cultivos celulares de fibroblastos avalan nuestra idea. En ellos se ha observado como el stent recubierto de droga impide la colonización de fibroblastos en su entorno a diferencia de otros tipos de stents sin droga que quedan atrapados y colonizados por estas células (Arellano y cols, 2010).

La discusión y comentarios del presente trabajo resultan difíciles ya que, como ya se ha mencionado anteriormente, existen pocos trabajos clínicos y experimentales que hayan comparado los efectos de diversos metales con y sin drogas sobre el epitelio respiratorio.

Nuestro estudio experimental comparativo con una fase previa de aprendizaje presenta un éxito técnico sobresaliente ya que en todos los intentos se logró implantar el stent de forma satisfactoria en la localización adecuada. Aun con las limitaciones de un número muestral de 10 animales por grupo es significativo el elevado número de muertes en el grupo Wallstent™ donde el 80% de los animales fallecieron precozmente antes de la muerte programada. Se atribuyeron como causa de muerte diversos problemas respiratorios de difícil imputación directa al stent, aunque se produjeran dentro de los 30 primeros días. A los 40 días habían fallecido más del 50% de los animales. Las causas más frecuentes fueron

asfixia por retención de secreciones e infecciones del mismo origen. No se reseñó en ningún grupo muertes imputadas directamente a la técnica.

De todos los hallazgos observados por tomografía computarizada (TC) los más importantes por su repercusión clínica fueron el engrosamiento de la pared por la estenosis de la luz que implica y la aparición de granulomas. Otros hallazgos estudiados fueron la alteración del espacio retrotraqueal, la longitud y localización de las lesiones y la retención de secreciones.

En el estudio TC realizado a los 30 y 90 días no se observaron diferencias significativas en el número y en la intensidad de las lesiones observadas dentro de un mismo grupo de estudio.

La **estenosis traqueal** producida sobre todo por engrosamiento de la pared se observó más claramente en cuanto a los parámetros de grosor y longitud en el grupo Zilver® PTX® con diferencias significativas con respecto a los otros dos tipos de stent y del grupo control. En este grupo, a los 30 y 90 días la estenosis observada en los segmentos intra-stent fue del 7,56%, 11,28% y 4,27% a día 30 y 12,16%, 16,88% y 2,36% a día 90 en los segmentos 0, 2 y 4 respectivamente. Comparativamente con la endoscopia también el grupo Zilver® PTX® presentó una importante tasa de estenosis (50% de los casos) pero sobre todo fue el único que mostró estenosis severa (25 %), siendo estadísticamente significativa su presencia en la región central del stent. Estos hallazgos son sorprendentes en cuanto que son contrarios a lo inicialmente esperado. La droga inhibidora de la proliferación celular debería de producir menor engrosamiento y en menos localizaciones, y por consiguiente menor estenosis. Otro hallazgo significativo fue el predominio de estas lesiones en la región central del stent, posiblemente la zona en mayor contacto con la droga.

La distribución de las lesiones de engrosamiento por comparación a lo observado en el humano fue típica en el stent Wallstent™. Las lesiones aparecieron de forma predominante en la región proximal del stent tanto en el segmento proximal como 0 cm distribuido homogéneamente en las cuatro posiciones (ventral, dorsal y laterales). En los stents Zilver tanto Flex como PTX, pero más intensamente en éste último, el engrosamiento fue más intenso y más extenso en la región central del stent. La posible interpretación de estos hallazgos podría estar en relación con que mientras en el Wallstent™ son los filamentos metálicos de los extremos los que dañan el epitelio, en el Zilver (sobre todo PTX) la inflamación podría estar relacionada con la distribución de la fuerza radial y con la fijación del fármaco.

En nuestro trabajo, el estudio histológico mostró lesiones que explican los hallazgos en el estudio TC, endoscópicos y macroscópicos. Todos los grupos del estudio a los que se les implantó un stent manifestaron engrosamiento epitelial en todos los segmentos, apareciendo de manera más acusada en el grupo Wallstent™, seguido del Zilver® PTX® y por último el Zilver® Flex™. Hubo correlación positiva entre el engrosamiento observado microscópicamente y en el estudio TC a día 90 en un 68,9%, siendo escaso el grado de concordancia entre estas técnicas diagnósticas. El engrosamiento de grado ligero en la región proximal (segmentos P y 0) fue significativo en el grupo Wallstent™ (77,8 % en el segmento proximal y 55,6% en el 0), así como el engrosamiento de grado moderado en los segmentos 0 cm, 4 cm y distal. El grupo Zilver® PTX® mostró un grado ligero-moderado de engrosamiento con desestructuración del epitelio en todos los segmentos estudiados (30%-

40%). En el caso de engrosamiento subepitelial fue el grupo Wallstent™ el más afectado en todas las localizaciones. El grupo Zilver® PTX® no mostró tanta afectación como el Wallstent™, pero hubo casos en que lo hizo de forma severa, siendo significativo en el segmento 2 cm (20%).

La **alteración estructural del epitelio traqueal** se apreció en todos los grupos pero mientras que en el grupo Wallstent™ hubo afectación severa en todas las localizaciones excepto en la central (segmento 2 cm), en el grupo Zilver® Flex™ la alteración fue reducida y en el grupo Zilver® PTX® las alteraciones fueron difusas pero más llamativas en el segmento 2 cm. Hubo casos de destrucción epitelial en todos los segmentos, de manera que el mayor grado de alteración epitelial se observó en este grupo.

Fueron escasos los **signos de inflamación** aguda en los grupos en los que se implantó un stent Zilver, tanto desnudo como con paclitaxel, y cuando aparecieron éstos fueron poco intensos y distribuidos heterogéneamente por todas las localizaciones en el grupo Zilver® Flex™ y en los segmentos en contacto con el stent en el Zilver® PTX®. Asimismo, aunque el índice de inflamación crónica del grupo Zilver® Flex™ fue mayor que el de inflamación aguda, este grupo fue el que menor grado de inflamación mostró de ambos tipos, observándose en todos los segmentos en caso de presentarse. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en el estudio endoscópico de la muestra, ya que a pesar de que en todas las muestras se apreció inflamación, ésta fue leve en el 77,8% de los casos. Por el contrario, el grupo Zilver® PTX® fue el que mayor grado de inflamación crónica presentó. Predominó la afectación moderada e incluso severa en los extremos del stent, siendo ligera-moderada en el centro. El grupo Wallstent™ mostró un índice de inflamación aguda significativamente superior a los otros grupos, coincidiendo por tanto con el alto porcentaje (85,7%) de animales en los que hubo inflamación severa a nivel endoscópico. No obstante, el índice de inflamación aguda fue similar al de inflamación crónica. De estos resultados se desprende que la reacción inflamatoria de la pared traqueal es más temprana en los grupos Zilver® Flex™ y Zilver® PTX® que en el Wallstent™, de manera que en el momento del análisis de los resultados la inflamación ya se había cronificado. Sin embargo, es necesario resaltar el gran número de animales del grupo Wallstent™ que murieron antes de completar el tiempo de supervivencia del estudio. Esto obligo a que el análisis de la muestra se realizara habiendo transcurrido menos días desde el momento de implantación del stent de forma que la respuesta inflamatoria traqueal se encontrara en otra fase. Existió una correlación positiva entre la inflamación observada en el estudio histológico y endoscópico en un 67,9%, así como entre la inflamación observada microscópicamente y el engrosamiento de la pared a día 90 en tomografía computarizada.

La aparición de **neovascularización** mostró correlación positiva con la neovascularización observada en la valoración macroscópica de las muestras en el 74,3%. Fue muy intensa y extendida en el grupo Wallstent™ coincidiendo con el 77,8% de neovascularización severa macroscópica, seguida del Zilver® PTX® mostrando, en caso de haberla, neovascularización ligera como en el 80% de los casos analizados macroscópicamente, mientras que en el grupo Zilver® Flex™ la neovascularización estuvo poco presente y de forma ligera, al igual que en el estudio macroscópico (60% sin neovascularización y 40% ligera). Además hay correlación positiva entre la congestión detectada endoscópicamente con la

neovascularización microscópica en un 28,1% y con la neovascularización macroscópica en un 14,7%.

La presencia de **granulomas** (focos de inflamación crónica constituidos por macrófagos gigantes, histiocitos, linfocitos, polinucleares, células epitelioides y restos necróticos) tuvo una distribución desigual. El grupo Wallstent™ fue el que presentó mayor número de granulomas sobre todo en los extremos del stent (la zona proximal seguida de la distal), no tanto en la región central; mientras que los grupos Zilver® Flex™ y Zilver® PTX® presentaron escasos granulomas y en caso de aparecer fue en la región distal y segmentos 0 cm y 4 cm. El grado de concordancia entre la detección de granulomas mediante tomografía computarizada y el análisis histológico fue menor que entre éste y la endoscopia. Ésta última fue una técnica de diagnóstico más fiable que la tomografía computarizada, ya que en el estudio TC se pueden confundir con engrosamiento de la pared o retención de secreciones.

Tanto el tejido de granulación como la metaplasia escamosa observada fueron más significativos en el grupo Wallstent™ con predominio en los extremos. La metaplasia fue insignificante en el grupo Zilver® Flex™ y estuvo presente en todas las localizaciones en el grupo Zilver® PTX® sobre todo en los segmentos 0 cm y 2 cm. En el estudio de Grewe y cols. (2005), en humanos con Wallstent™ y Ultraflex™ (nitinol) se observaron hallazgos similares a los tres meses: pocas células inflamatorias y metaplasia escamosa. En su estudio tampoco hubo displasia ni células gigantes, a diferencia del nuestro en el que se comprobó la presencia de células gigantes multinucleadas.

¿Existen diferencias histológicas entre los stents metálicos no cubiertos con droga con respecto a los cubiertos?. En nuestro estudio la diferencia radica en la reducida respuesta inflamatoria en el grupo Zilver® Flex™ con respecto a los otros dos. Por el contrario el grupo Zilver® PTX® es el que mayor respuesta inflamatoria crónica presenta, y además hay destrucción importante no sólo de la capa epitelial sino de la capa media y adventicia. Estos hallazgos podrían estar en relación con la acción de la droga (paclitaxel)

Otros hallazgos como el engrosamiento del espacio retrotraqueal podrían tener similar explicación. El espacio retrotraqueal, es decir, el tejido conectivo situado entre la tráquea y la columna vertebral expresa la patología de la periferia de la tráquea. En el humano no debe sobrepasar los 7 mm y se relaciona con la patología tumoral a este nivel. En nuestro estudio, a pesar de no existir diferencias significativas, este espacio se observó intacto en todos los casos en el estudio TC a los 30 días a excepción del grupo Zilver® PTX®. En el TC a los 90 días, el grupo Zilver® Flex™ también presentó alteraciones en un pequeño porcentaje (12,5% engrosado y 12,5% disminuido). En este momento la mitad de los individuos del grupo Zilver® PTX® presentaba alteración (33% disminución del espacio). Estos datos se explican en el grupo Zilver® PTX® cuando se analizan macroscópicamente los especímenes en la necropsia y se observa el tejido desestructurado y cicatricial retraído con adherencias peritraqueales en el 80% de los individuos. Este hallazgo podría relacionarse con la exteriorización del stent que se observa en el 70% de los casos de este grupo. La presencia del mismo fuera de la pared traqueal podría desencadenar la respuesta del tejido circundante. La alteración del espacio retrotraqueal del grupo Zilver® Flex™ es más difícil de explicar porque en las necropsias se observaron adherencias sólo en el 10% de los casos. Por

el contrario en el grupo Wallstent™ se apreciaron adherencias en el 33% de los animales del grupo aunque no hubo alteraciones del espacio retrotraqueal en el estudio TC.

Es necesario realizar algún comentario, aunque breve en relación con las **secreciones de moco** en la tráquea. Es conocido que las secreciones espesas en la vía respiratoria, además de poder producir patología obstructiva (tapón mucoso), son difíciles de valorar en tomografía computarizada. En función de la localización pueden ser confundidos con engrosamiento epitelial, formaciones tumorales o granulomas. Los tapones de moco son más frecuentes en presencia de patología inflamatoria o tumoral de la vía respiratoria, así como en los pacientes portadores de prótesis tanto plásticas como metálicas. En nuestro estudio coincidían tanto la inflamación como la presencia de prótesis; sin embargo, tan sólo un pequeño porcentaje de los animales presentaron imagen compatible con retención de secreciones en el estudio TC. El 12,5% y el 16,7 % de los animales de los grupos Zilver sin y con droga respectivamente presentaron secreciones visibles en TC. Este hallazgo es llamativo ya que cuando se analizaron por endoscopia, el 78% de los animales del primer grupo y el 50% del segundo presentaban retención de secreciones leve o severa. El grupo Wallstent™ fue el más afectado por el acúmulo de secreciones ya que se observaron en todos los individuos del grupo. Estos hallazgos son contradictorios con los observados en el estudio TC y podrían tener explicación ya que los estudios fueron realizados en diferentes momentos (diferencia de horas) y en la técnica empleada. La endoscopia es el método ideal para ver las secreciones y ésta se realizó con el animal ya muerto, mientras que en el estudio TC, el animal estaba vivo y capas finas de secreciones mucosas pueden no ser detectadas por este método de imagen o ser confundidas con engrosamiento de la pared. Además existe correlación positiva de un 27,3% entre la retención de secreciones observada endoscópicamente y la alteración epitelial valorada microscópicamente. La reducción de las células ciliadas y el incremento de células caliciformes favorecieron la acumulación de moco. La reepitelización parcial detectada en el 100% de los individuos del grupo Wallstent™ y por tanto la ausencia de epitelio respiratorio en parte del área abarcada por el stent también pudo favorecer la retención de secreciones en este grupo, frente a la reepitelización total que se halló en los otros grupos de estudio.

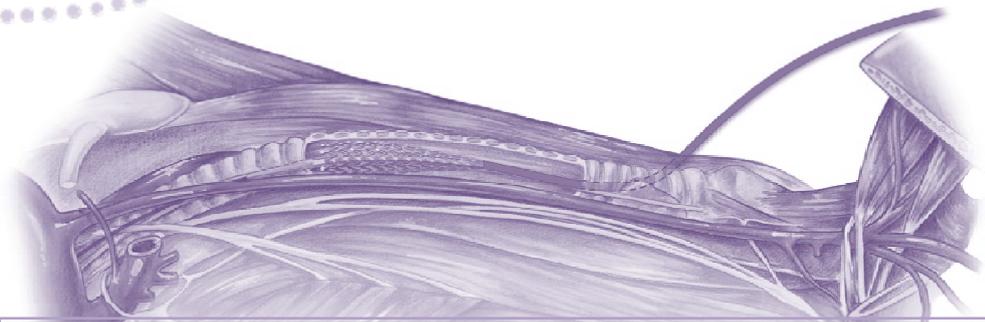
En conclusión, el estudio es una buena muestra de comparación entre stents de dos tipos de metal (acero Elgiloy® y nitinol) y su relación con tejido traqueal. Existen muchos estudios en humanos que avalan las alteraciones que dichos metales producen en el epitelio tras la implantación en el árbol traqueobronquial. El tercer tipo de stent (nitinol recubierto por una droga inhibidora de la proliferación celular) tenía la pretensión de mejorar los resultados de los otros dos tipos de stent y evitar los efectos adversos sobre el epitelio, sobre todo la reacción fibrosa y la formación de granulomas. Sin embargo, mostró peores resultados que el Zilver® Flex™, a pesar de tener las mismas características estructurales. Por lo tanto, de estos hallazgos se desprende la idea de que el paclitaxel ejerció un efecto negativo sobre la respuesta de la pared traqueal, alterando gravemente y destruyendo el epitelio y el resto de capas traqueales.

Las condiciones a las que se ve sometido un stent liberador de droga son diferentes dependiendo de su localización. Lee y cols. (2009 b) ya apuntaron la importancia de una correcta dosificación de la droga para evitar el daño tisular, en ese caso a nivel de la vía

biliar, ya que en un estudio previo comprobaron los peores resultados obtenidos con dosis superiores de paclitaxel (Lee y cols, 2005).

La pared traqueal posee una estructura histológica diferente a la vascular y además el flujo de sangre ejerce un efecto de lavado de la droga, ausente o al menos mucho menor en la vía respiratoria, por lo que podría producirse una sobredosificación de paclitaxel.

Los hallazgos observados en el presente estudio podrían conducirnos a la formulación de una nueva hipótesis. ¿Se podría admitir que un stent de nitinol con menor dosis de fármaco (paclitaxel) o una forma más lenta de liberación podría tener resultados satisfactorios?. Es posible, pero esto requeriría utilización de stents diseñados y construidos especialmente para vía aérea con dosis adecuadas para un tejido donde el lavado del fármaco no existe o es lento.



9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

En base a los resultados de este estudio hemos llegado a las siguientes conclusiones:

PRIMERA: La implantación de un stent metálico autoexpandible mediante punción percutánea en el conejo es un modelo sencillo, válido y repetible para el estudio de la reactividad traqueal.

SEGUNDA: La tomografía computarizada es una técnica diagnóstica útil para valorar la respuesta traqueal, aunque sólo permite detectar su ocupación intraluminal sin poder distinguir la naturaleza de la causa.

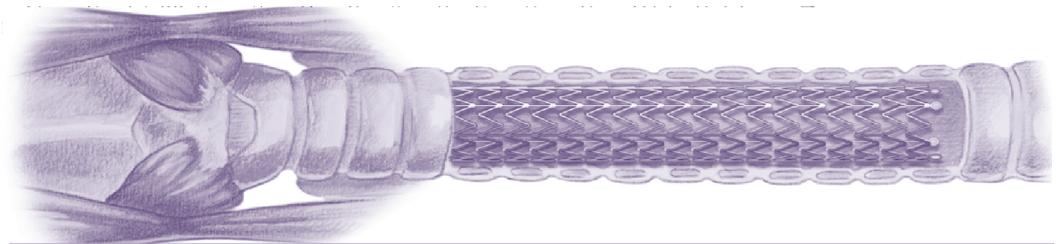
TERCERA: La endoscopia traqueal es el método ideal para valorar la luz endotraqueal, así como para el diagnóstico de estenosis o granulomas.

CUARTA: La correlación entre los resultados obtenidos en las diferentes pruebas diagnósticas fue positiva, a excepción de la detección de granulomas.

QUINTA: La respuesta de la pared traqueal más intensa se produjo tras la implantación del stent de acero, mientras que la reactividad mostrada frente al stent de nitinol fue la más ligera.

SEXTA: El stent de nitinol recubierto de paclitaxel provocó mayor reacción que el desnudo, con destrucción de la pared y afectación de los tejidos adyacentes. Dado que la diferencia entre ellos radica tan sólo en el recubrimiento con paclitaxel, los resultados desfavorables de éste último son atribuibles al fármaco, desaconsejándose su utilización a nivel traqueal.

SÉPTIMA: Otros fármacos, concentraciones o mecanismos de liberación podrían ser útiles para evitar la reestenosis sin destruir el tejido traqueal, obteniéndose un stent liberador de droga eficaz adaptado a las condiciones del lugar de implantación.



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arellano E, Saenz FJ, Montes A, Molina S, de Gregorio MA, Rodríguez F, editors. Comparison between in vitro co-culture of MRC-5 fibroblast cell line with different types of stents. *ATS 2010; Mayo 2010; New Orleans; 2010.*
- Abbasidezfouli A, Akbarian E, Shadmehr MB, Arab M, Javaherzadeh M, Pejhan S, et al. The etiological factors of recurrence after tracheal resection and reconstruction in post-intubation stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009 Sep;9(3):446-449.*
- Abbasidezfouli A, Shadmehr MB, Arab M, Javaherzadeh M, Pejhan S, Daneshvar A, et al. Postintubation multisegmental tracheal stenosis: treatment and results. *Ann Thorac Surg 2007 Jul;84(1):211-214.*
- Acharya G, Park K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev 2006 Jun 3;58(3):387-401.*
- Alhalbouni S, Hingorani A, Shiferson A, Gopal K, Jung D, Novak D, et al. Iliac-Femoral Venous Stenting for Lower Extremity Venous Stasis Symptoms. *Ann Vasc Surg 2011 Oct; 21.*
- Anantham D, Koh MS, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med 2009 Oct;103(10):1406-1414.*
- Anton-Pacheco JL, Cano I, Comas J, Galletti L, Polo L, Garcia A, et al. Management of congenital tracheal stenosis in infancy. *Eur J Cardiothorac Surg 2006 Jun;29(6):991-996.*
- Arvy L. MJ. L'appareil respiratoire. The respiratory system. *Atlas d'histologie du lapin. 1st ed. Paris: Libraire Maloine; 1975. p. 181.*
- Bajaj NR, Garratt KN. Clinical studies with paclitaxel - eluting stent systems. *Curr Pharm Des 2010;16(36):4025-4036.*
- Balcells M, Martorell J, Olive C, Santacana M, Chitalia V, Cardoso AA, et al. Smooth muscle cells orchestrate the endothelial cell response to flow and injury. *Circulation 2010 May 25;121(20):2192-2199.*
- Barone R. Trachée et bronches. anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome troisième. 1st ed. Lyon: Laboratoire d'anatomie école Nationale Vétérinaire de Lyon; 1976. p. 719.
- Belsey R. Resection and reconstruction of the intrathoracic trachea. *Br J Surg 1950 Oct;38(150):200-205.*
- Bodhey NK, Gupta AK, Neelakandhan KS, Neema PK, Kapilamoorthy TR, Purkayastha S, et al. Fluoroscopic-guided balloon dilatation and stenting in tracheal stenosis with metallic self-expandable stents and long-term follow-up results. *Australas Radiol 2007 Aug;51(4):351-357.*
- Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J 2002 Feb;19(2):356-373.*

- Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006 Jun;27(6):1258-1271.
- Bosiers M, Deloose K, Keirse K, Verbist J, Peeters P. Are drug-eluting stents the future of SFA treatment? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010 Feb;51(1):115-119.
- Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T, et al. Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011 Feb;4(2):176-182.
- 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 Apr;111(4):285-290.
- Burt HM, Hunter WL. Drug-eluting stents: a multidisciplinary success story. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Jun 3;58(3):350-357.
- Buszman P, Milewski K, Zurakowski A, Pajak J, Liszka L, Buszman P, et al. Novel biodegradable polymer-coated, paclitaxel-eluting stent inhibits neointimal formation in porcine coronary arteries. *Kardiol Pol* 2010 May;68(5):503-509.
- Cannon LA, Kereiakes DJ, Mann T, Popma JJ, Mooney MR, Mishkel GJ, et al. A prospective evaluation of the safety and efficacy of TAXUS Element paclitaxel-eluting coronary stent implantation for the treatment of de novo coronary artery lesions in small vessels: the PERSEUS Small Vessel trial. *EuroIntervention* 2011 Mar;6(8):920-7, 1-2.
- Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatis G, Ng AW, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Oct;134(4):974-981.
- Carretta A, Casiraghi M, Melloni G, Bandiera A, Ciriaco P, Ferla L, et al. Montgomery T-tube placement in the treatment of benign tracheal lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Aug;36(2):352-6; discussion 356.
- Carvalho Hde A, Figueiredo V, Pedreira WL, Jr, Aisen S. High dose-rate brachytherapy as a treatment option in primary tracheal tumors. *Clinics (Sao Paulo)* 2005 Aug;60(4):299-304.
- Chan AL, Juarez MM, Allen RP, Albertson TE. Do airway metallic stents for benign lesions confer too costly a benefit? *BMC Pulm Med* 2008 Apr 18;8:7.
- Chan SC, Liu HP, Chu WC, Chen TP. Percutaneous computed tomography-guided cryotherapy of thoracic masses in nonsurgical candidates: experience in 19 patients. *J Formos Med Assoc* 2011 Jul;110(7):460-466.
- Chandran SK, Sataloff RT. Idiopathic tracheal stenosis. *Ear Nose Throat J* 2009 Apr;88(4):860-861.
- 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 Cardiothorac Surg* 2011 Oct;40(4):919-924.

- Cheville NF. Inflammation. Introduction to veterinary pathology. 3rd ed. Ames: Blackwell Publishing Professional; 2006. p. 61.
- Cheville NF. Inflammation and healing. Introduction to veterinary pathology. 2nd ed. Iowa: Blackwell Publishing Professional; 1999. p. 101.
- Cheville NF. Inflamación y reparación. Patología celular. 1st ed. Zaragoza: Acribia; 1980. p. 138.
- Chew BH, Lange D. Ureteral stent symptoms and associated infections: a biomaterials perspective. *Nat Rev Urol* 2009 Aug;6(8):440-448.
- Chhajed PN, Malouf MA, Glanville AR. Surveillance bronchoscopy following insertion of silicone stents. *Chest* 2001 Aug;120(2):686.
- Chin CS, Litle V, Yun J, Weiser T, Swanson SJ. Airway stents. *Ann Thorac Surg* 2008 Feb;85(2):S792-6.
- Choong CK, Cardoso PF, Sybrecht GW, Cooper JD. Airway bypass treatment of severe homogeneous emphysema: taking advantage of collateral ventilation. *Thorac Surg Clin* 2009 May;19(2):239-245.
- Choong CK, Phan L, Massetti P, Haddad FJ, Martinez C, Roschak E, et al. Prolongation of patency of airway bypass stents with use of drug-eluting stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Jan;131(1):60-64.
- Chunder R, Nandi S, Guha R, Satyanarayana N. A morphometric study of human trachea and principal bronchi in different age groups in both sexes and its clinical implications. *Nepal Med Coll J* 2010 Dec;12(4):207-214.
- Chung FT, Chen HC, Chou CL, Yu CT, Kuo CH, Kuo HP, et al. An outcome analysis of self-expandable metallic stents in central airway obstruction: a cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2011 Apr 8;6:46.
- Colt HG, Dumon JF. Airway stents. Present and future. *Clin Chest Med* 1995 Sep;16(3):465-478.
- Cooper JD, Grillo HC. The evolution of tracheal injury due to ventilatory assistance through cuffed tubes: a pathologic study. *Ann Surg* 1969 Mar;169(3):334-348.
- Cooper JD, Todd TR, Ilves R, Pearson FG. Use of the silicone tracheal T-tube for the management of complex tracheal injuries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 Oct;82(4):559-568.
- Crosby ET, Cooper RM, Douglas MJ, Doyle DJ, Hung OR, Labrecque P, et al. The unanticipated difficult airway with recommendations for management. *Can J Anaesth* 1998 Aug;45(8):757-776.
- Dake MD, Van Alstine WG, Zhou Q, Ragheb AO. Polymer-free paclitaxel-coated Zilver PTX Stents--evaluation of pharmacokinetics and comparative safety in porcine arteries. *J Vasc Interv Radiol* 2011 May;22(5):603-610.
- D'Andrilli A, Rendina EA, Venuta F. Tracheal surgery. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010 Sep;73(3):105-115.

- Dasgupta A, Dolmatch BL, Abi-Saleh WJ, Mathur PN, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stent insertion employing flexible bronchoscopy: preliminary results. *Chest* 1998 Jul;114(1):106-109.
- De Gregorio Ariza MA. Prótesis traqueobronquiales en Radiología Intervencionista. Técnicas intervencionistas en el tórax. 1st ed. Zaragoza: Aqua; 2003. p. 343.
- De Gregorio MA, Gimeno MJ, Lostale F, Inigo P, Artigas MC, Vilorio A, et al. Retrievability of uncoated versus paclitaxel-coated Gunther-Tulip IVC filters in an animal model. *J Vasc Interv Radiol* 2004 Jul;15(7):719-726.
- de Gregorio MA, Medrano J, Alfonso ER, Ruiz C, Fernandez J, Valles H, et al. Current status and clinical experience in the treatment of tracheobronchial stenoses with self-expanding metallic stents. *Arch Bronconeumol* 1997 Nov;33(10):509-514.
- Deconinck E, Sohier J, De Scheerder I, Van den Mooter G. Pharmaceutical aspects of drug eluting stents. *J Pharm Sci* 2008 Dec;97(12):5047-5060.
- Delgado Pecellin I, Gonzalez Valencia JP, Machuca Contreras M, Pineda Mantecon M. Clinic, diagnosis and treatment of tracheal stenosis. *An Pediatr (Barc)* 2009 May;70(5):443-448.
- Desai SJ, Mehta AC, VanderBrug Medendorp S, Golish JA, Ahmad M. Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest* 1988 Nov;94(5):939-944.
- Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, Manganelli F, et al. Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial. *Am Heart J* 2009 Oct;158(4):e43-50.
- Dooms C, De Keukeleire T, Janssens A, Carron K. Performance of fully covered self-expanding metallic stents in benign airway strictures. *Respiration* 2009;77(4):420-426.
- Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, Groothuis AR, Bornstein DA, Kamath KR, et al. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* 2000 Dec;36(7):2325-2332.
- Drake RL, Vogl W., Mitchell AWM. Tórax. Anatomía para estudiantes. 1st ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 188.
- Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990 Feb;97(2):328-332.
- Dumon MC, Dumon JF, Perrin C, Blaive B. Silicone tracheobronchial endoprosthesis. *Rev Mal Respir* 1999 Nov;16(4 Pt 2):641-651.
- Dunlop RH. Fisiopatología del tracto respiratorio. Parte 1: Fisiopatología de las enfermedades obstructivas respiratorias. Fisiopatología veterinaria. 1st ed. Zaragoza: Acribia; 2007. p. 153.
- Dutau H. Airway stenting for benign tracheal stenosis: what is really behind the choice of the stent? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 Oct;40(4):924-925.

- Duvall AJ, Bauer W. An endoscopically-introducible T-tube for tracheal stenosis. *Laryngoscope* 1977 Dec;87(12):2031-2037.
- Eisner MD, Gordon RL, Webb WR, Gold WM, Hilal SE, Edinburgh K, et al. Pulmonary function improves after expandable metal stent placement for benign airway obstruction. *Chest* 1999 Apr;115(4):1006-1011.
- Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Jun 15;169(12):1278-1297.
- Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003 Jan 18;361(9353):247-249.
- Fayoux P, Sfeir R. Management of severe tracheomalacia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 May;52 Suppl 1:S33-4.
- Food and Drug Administration. FDA public health notification: complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders, 2005. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucmo62115.htm>. Accedido el 12 de marzo de 2010.
- Fernandez Vaquero MA, Bartolome Cela E, Villegas Fernandez FR. Review of the post-intubation tracheal stenosis: a case report. *Med Intensiva* 2009 Aug-Sep;33(6):301-305.
- Fernandez-Bussy S, Akindipe O, Kulkarni V, Swafford W, Baz M, Jantz MA. Clinical experience with a new removable tracheobronchial stent in the management of airway complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009 Jul;28(7):683-688.
- Flavell EM, Stacey MR, Hall JE. The clinical management of airway obstruction. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2009 6;20(3):102-112.
- Fraga JC, Gabra HO, Calkoen EE, McLaren CA, Roebuck DJ, Elliott MJ. Long segment congenital tracheal stenosis in twins successfully treated by slide tracheoplasty. *J Pediatr Surg* 2009 Mar;44(3):640-643.
- Freixinet Gilart J, Ramirez Gil ME, Gallardo Valera G, Moreno Casado P. Chest trauma. *Arch Bronconeumol* 2011;47 Suppl 3:9-14.
- Fruchter O, Raviv Y, Fox BD, Kramer MR. Removal of metallic tracheobronchial stents in lung transplantation with flexible bronchoscopy. *J Cardiothorac Surg* 2010 Sep 12;5:72.
- Furukawa K, Okunaka T, Yamamoto H, Tsuchida T, Usuda J, Kumasaka H, et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy and Nd-YAG Laser Treatment for Obstructed Tracheobronchial Malignancies. *Diagn Ther Endosc* 1999;5(3):161-166.
- Gaafar AH, Shaaban AY, Elhadidi MS. The use of metallic expandable tracheal stents in the management of inoperable malignant tracheal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Mar 24.
- Gaisert HA, Burns J. The compromised airway: tumors, strictures, and tracheomalacia. *Surg Clin North Am* 2010 Oct;90(5):1065-1089.

- Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr BM, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, et al. Laryngotracheoplastic resection for primary tumors of the proximal airway. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 May;129(5):1006-1009.
- Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, et al. Uncommon primary tracheal tumors. *Ann Thorac Surg* 2006 Jul;82(1):268-72; discussion 272-3.
- Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, et al. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann Thorac Surg* 2004 Dec;78(6):1889-96; discussion 1896-7.
- Gaissert HA, Grillo HC, Wright CD, Donahue DM, Wain JC, Mathisen DJ. Complication of benign tracheobronchial strictures by self-expanding metal stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Sep;126(3):744-747.
- 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 Cardiothorac Surg* 2009 Mar;35(3):429-33; discussion 933-4.
- Gázquez A. Aparato respiratorio. Tratado de histología veterinaria. 1st ed. Barcelona: Masson, S.A.; 2004. p. 301.
- Geffin B, Grillo HC, Cooper JD, Pontoppidan H. Stenosis following tracheostomy for respiratory care. *JAMA* 1971 Jun 21;216(12):1984-1988.
- Geller KA, Wells WJ, Koempel JA, St John MA. Use of the Palmaz stent in the treatment of severe tracheomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004 Aug;113(8):641-647.
- 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 Nov;130(5):1419-1423.
- 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 Dec;34(6):1417-1422.
- Green SM, Selzer F, Mulukutla SR, Tadjewski EJ, Green JA, Wilensky RL, et al. Comparison of Bare-Metal and Drug-Eluting Stents in Patients with Chronic Kidney Disease (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2011 Sep 3.
- Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Brillet PY. Nonneoplastic tracheal and bronchial stenoses. *Radiol Clin North Am* 2009 Mar;47(2):243-260.
- Grewe PH, Muller KM, Lindstaedt M, Germing A, Muller A, Mugge A, et al. Reaction patterns of the tracheobronchial wall to implanted noncovered metal stents. *Chest* 2005 Aug;128(2):986-990.
- Grillo HC. Surgery of the trachea and bronchi. 1st ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2004.
- Grillo HC. The history of tracheal surgery. *Chest Surg Clin N Am* 2003 May;13(2):175-189.
- Grillo HC, Dignan EF, Miura T. Extensive Resection and Reconstruction of Mediastinal Trachea without Prosthesis Or Graft: an Anatomical Study in Man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964 Nov;48:741-749.

- Grillo HC, Donahue DM. Postintubation tracheal stenosis. *Chest Surg Clin N Am* 1996 Nov;6(4):725-731.
- Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Mar;109(3):486-92; discussion 492-3.
- Grillo HC, Mathisen DJ. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg* 1990 Jan;49(1):69-77.
- Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2006 May;104(5):1081-93; quiz 1117-8.
- Gurm HS, Boyden T, Welch KB. Comparative safety and efficacy of a sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008 Apr;155(4):630-639.
- Gwon DI, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Shin JH, Hyoung Kim J, et al. Percutaneous biliary metallic stent placement in patients with unilobar portal vein occlusion caused by advanced hilar malignancy: outcome of unilateral versus bilateral stenting. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Oct;197(4):795-801.
- Hansi C, Arab A, Rzany A, Ahrens I, Bode C, Hehrlein C. Differences of platelet adhesion and thrombus activation on amorphous silicon carbide, magnesium alloy, stainless steel, and cobalt chromium stent surfaces. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009 Mar 1;73(4):488-496.
- Hara H, Nakamura M, Palmaz JC, Schwartz RS. Role of stent design and coatings on restenosis and thrombosis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Jun 3;58(3):377-386.
- Harms W, Latz D, Becker H, Herth F, Schraube P, Krempien R, et al. HDR-brachytherapy boost for residual tumour after external beam radiotherapy in patients with tracheal malignancies. *Radiother Oncol* 1999 Sep;52(3):251-255.
- Hatta C, Terada T, Kakibuchi M, Ogasawara H, Nakasho K, Sakagami M. A case of idiopathic tracheal stenosis. *Auris Nasus Larynx* 2003 Dec;30(4):435-438.
- Hautmann H, Bauer M, Pfeifer KJ, Huber RM. Flexible bronchoscopy: a safe method for metal stent implantation in bronchial disease. *Ann Thorac Surg* 2000 Feb;69(2):398-401.
- Hazekamp MG, Koolbergen DR, Kersten J, Peper J, de Mol B, Konig-Jung A. Pediatric tracheal reconstruction with pericardial patch and strips of autologous cartilage. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Aug;36(2):344-51; discussion 351.
- Hedin M. The origin of the word Stent. *Acta Radiol* 1997 Nov;38(6):937-939.
- Heidegger T, Gerig HJ, Henderson JJ. Strategies and algorithms for management of the difficult airway. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 Dec;19(4):661-674.
- Henderson JJ, Popat MT, Latta IP, Pearce AC, Difficult Airway Society. Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. *Anaesthesia* 2004 Jul;59(7):675-694.

- Hermes A, Heigener D, Gatzemeier U, Schatz J, Reck M. Efficacy and safety of bronchoscopic laser therapy in patients with tracheal and bronchial obstruction: a retrospective single institution report. *Clin Respir J* 2011 Jun 27.
- Herrak L, Maslout A, Benosmane A. Tracheal scleroma and rhinoscleroma: a case report. *Rev Pneumol Clin* 2007 Apr;63(2):115-118.
- Hibbert B, Ma X, Pourdjabbar A, Simard T, Rayner K, Sun J, et al. Pre-procedural atorvastatin mobilizes endothelial progenitor cells: clues to the salutary effects of statins on healing of stented human arteries. *PLoS One* 2011 Jan 25;6(1):e16413.
- Hollingsworth HM. Wheezing and stridor. *Clin Chest Med* 1987 Jun;8(2):231-240.
- Honings J, Gaissert HA, van der Heijden HF, Verhagen AF, Kaanders JH, Marres HA. Clinical aspects and treatment of primary tracheal malignancies. *Acta Otolaryngol* 2010 Jul;130(7):763-772.
- Hooper RG. Electrocautery in endobronchial therapy. *Chest* 2000 Jun;117(6):1820-1821.
- Hooper RG, Jackson FN. Endobronchial electrocautery. *Chest* 1988 Sep;94(3):595-598.
- Hopkins A, Lahiri T, Salerno R, Heath B. Changing epidemiology of life-threatening upper airway infections: the reemergence of bacterial tracheitis. *Pediatrics* 2006 Oct;118(4):1418-1421.
- Huang CC, Kuo CC. Chronic cough: tracheobronchopathia osteochondroplastica. *CMAJ* 2010 Dec 14;182(18):E859.
- Hunter WL. Drug-eluting stents: beyond the hyperbole. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Jun 3;58(3):347-349.
- 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 Apr;83(4):1251-1256.
- Hwang CW, Wu D, Edelman ER. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation* 2001 Jul 31;104(5):600-605.
- Isa AY, Macandie C, Irvine BW. Nitinol stents in the treatment of benign proximal tracheal stenosis or tracheomalacia. *J Laryngol Otol* 2006 Jan;120(1):32-37.
- Jacobs JP, Quintessenza JA, Botero LM, van Gelder HM, Giroud JM, Elliott MJ, et al. The role of airway stents in the management of pediatric tracheal, carinal, and bronchial disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 Nov;18(5):505-512.
- Jeon SR, Eun SH, Shim CS, Ryu CB, Kim JO, Cho JY, et al. Effect of drug-eluting metal stents in benign esophageal stricture: an in vivo animal study. *Endoscopy* 2009 May;41(5):449-456.
- Jiménez-Castellanos J., Catalina CJ., Carmona A. Aparato respiratorio. Tráquea. Anatomía humana general. 1st ed. Sevilla: Universidad de Sevilla. Secretariado de publicaciones; 2002. p. 125.

- Kalinowski M, Alfke H, Kleb B, Durfeld F, Joachim Wagner H. Paclitaxel inhibits proliferation of cell lines responsible for metal stent obstruction: possible topical application in malignant bile duct obstructions. *Invest Radiol* 2002 Jul;37(7):399-404.
- Kallidonis P, Kitrou P, Karnabatidis D, Kyriazis I, Kalogeropoulou C, Tsamandas A, et al. Evaluation of zotarolimus-eluting metal stent in animal ureters. *J Endourol* 2011 Oct;25(10):1661-1667.
- Kamel KS, Lau G, Stringer MD. In vivo and in vitro morphometry of the human trachea. *Clin Anat* 2009 Jul;22(5):571-579.
- Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak O, Unal D. A new application for urethral strictures: tacrolimus-eluting stent. *J Endourol* 2010 Jun;24(6):1043-1044.
- Kato H, Okunaka T, Shimatani H. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 1996 Oct;14(5):235-238.
- Keller CA, Hinerman R, Singh A, Alvarez F. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation. *Chest* 2001 Jun;119(6):1968-1975.
- Kessel D, Robertson I. Stents and stent-grafts. *Interventional Radiology. A Survival Guide*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 165.
- Kim BK, Hong MK. Effect of statin on the reference segments after bare-metal stent implantation. *Korean J Intern Med* 2010 Dec;25(4):353-355.
- Kim JH, Shin JH, Song HY, Ohm JY, Lee JM, Lee DH, et al. Palliative treatment of inoperable malignant tracheobronchial obstruction: temporary stenting combined with radiation therapy and/or chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Jul;193(1):W38-42.
- Kim JH, Song HY, Park JH, Ye BD, Yoon YS, Kim JC. Metallic Stent Placement in the Palliative Treatment of Malignant Colonic Obstructions: Primary Colonic versus Extracolonic Malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2011 Dec;22(12):1727-1732.
- Koletsis EN, Kalogeropoulou C, Prodromaki E, Kagadis GC, Katsanos K, Spiropoulos K, et al. Tumoral and non-tumoral trachea stenoses: evaluation with three-dimensional CT and virtual bronchoscopy. *J Cardiothorac Surg* 2007 Apr 12;2:18.
- Kotsar A, Isotalo T, Uurto I, Mikkonen J, Martikainen P, Talja M, et al. Urethral in situ biocompatibility of new drug-eluting biodegradable stents: an experimental study in the rabbit. *BJU Int* 2009 Apr;103(8):1132-1135.
- Krambeck AE, Walsh RS, Denstedt JD, Preminger GM, Li J, Evans JC, et al. A novel drug eluting ureteral stent: a prospective, randomized, multicenter clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of a ketorolac loaded ureteral stent. *J Urol* 2010 Mar;183(3):1037-1042.
- Krause U, Rodel RM, Paul T. Isolated congenital tracheal stenosis in a preterm newborn. *Eur J Pediatr* 2011 Sep;170(9):1217-1221.
- Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM 3rd. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997 Jun;63(6):1576-1583.

- Kumar A, Fausto. Inflamación aguda y crónica. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7th ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 47.
- Kumeda H, Tomita Y, Morita S, Yasui H. Compression of trachea and left main bronchus by arch aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2005 Mar;79(3):1038-1040.
- Laborda A. Tratamiento endovascular de lesiones estenóticas en arteria carótida mediante implantación de stent metálico. Nuevo diseño de stent de nitinol y estudio en animal de experimentación. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza; 2008.
- Lalwani AK. Benign & malignant disorders of the trachea. Current diagnosis and treatment. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery*. 3rd ed.: Mc Graw Hill; 2011.
- Lang EE, Phelan E, Rowley H. Tracheal amyloidosis-an unusual cause of stridor. *Ear Nose Throat J* 2009 May;88(5):E27.
- Lee DH. Drug-eluting stent in gastrointestinal disease. *Korean J Gastroenterol* 2007 May;49(5):294-299.
- Lee DK. Drug-eluting stent in malignant biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009 c;16(5):628-632.
- Lee DK, Kim HS, Kim KS, Lee WJ, Kim HK, Won YH, et al. The effect on porcine bile duct of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane. *Gastrointest Endosc* 2005 Feb;61(2):296-301.
- Lee KE, Shin JH, Song HY, Kim SB, Kim KR, Kim JH. Management of airway involvement of oesophageal cancer using covered retrievable nitinol stents. *Clin Radiol* 2009 b Feb;64(2):133-141.
- Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Airway stents. *Clin Chest Med* 2010 Mar;31(1):141-50, Table of Contents.
- Lee SH, Choi WJ, Sung SW, Kim YK, Kim CH, Zo JI, et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med* 2011 a Jun;26(2):137-144.
- Lee SS, Shin JH, Han JM, Cho CH, Kim MH, Lee SK, et al. Histologic influence of paclitaxel-eluting covered metallic stents in a canine biliary model. *Gastrointest Endosc* 2009 a May;69(6):1140-1147.
- Lee YJ, Kim JH, Song HY, Park JH, Na HK, Kim PH, et al. Hepatocellular Carcinoma Complicated by Gastroduodenal Obstruction: Palliative Treatment with Metallic Stent Placemen. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 b Sep 1.
- Lehman JD, Gordon RL, Kerlan RK, Jr, Laberge JM, Wilson MW, Golden JA, et al. Expandable metallic stents in benign tracheobronchial obstruction. *J Thorac Imaging* 1998 Apr;13(2):105-115.
- Li CC, Li JR, Huang LH, Hung SW, Yang CK, Wang SS, et al. Metallic stent in the treatment of ureteral obstruction: Experience of single institute. *J Chin Med Assoc* 2011 Oct;74(10):460-463.

- Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC, Rokkas K, Constantinides C, Christeas N, et al. Application of paclitaxel-eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):217-223.
- Liu KS, Liu YH, Peng YJ, Liu SJ. Experimental absorbable stent permits airway remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Feb;141(2):463-468.
- Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Gomez-Luque A. Prevention of the renarrowing of coronary arteries using drug-eluting stents in the perioperative period: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2010 Oct 5;6:855-867.
- Leonard F., Campo JL., Pontes M. Anatomía y fisiología de los aparatos respiratorio, circulatorio y urinario. Tratado de cunicultura 1. 1st ed. Barcelona: Real Escuela Oficial y Superior de Avicultura; 1980. p. 85.
- Lukenda J, Biocina-Lukenda D. Stent, endovascular prosthesis, net or strut? What would British dentist Charles Stent (1807-1885) have to say on all this? *Lijec Vjesn* 2009 Jan-Feb;131(1-2):30-33.
- Lund ME, Force S. Airway stenting for patients with benign airway disease and the Food and Drug Administration advisory: a call for restraint. *Chest* 2007 Oct;132(4):1107-1108.
- Lunn W, Feller-Kopman D, Wahidi M, Ashiku S, Thurer R, Ernst A. Endoscopic removal of metallic airway stents. *Chest* 2005 Jun;127(6):2106-2112.
- Macchiarini P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 2006 Jan;7(1):83-91.
- Machan L. Clinical experience and applications of drug-eluting stents in the noncoronary vasculature, bile duct and esophagus. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Jun 3;58(3):447-462.
- 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 Jul;82(1):274-278.
- Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med* 1995 Sep;16(3):427-443.
- Makris D, Marquette CH. Tracheobronchial stenting and central airway replacement. *Curr Opin Pulm Med* 2007 Jul;13(4):278-283.
- Marques P, Leal L, Spratley J, Cardoso E, Santos M. Tracheal resection with primary anastomosis: 10 years experience. *Am J Otolaryngol* 2009 Nov-Dec;30(6):415-418.
- Matt BH, Myer CM, 3rd, Harrison CJ, Reising SF, Cotton RT. Tracheal granulation tissue. A study of bacteriology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 May;117(5):538-541.
- Matute de Cardenas JA. Progress in laryngotracheal surgery. *Cir Pediatr* 2001 Apr;14(2):47-52.
- Mauro M, Murphy K, Thomson K, Venbrux A, Zollikofer C. Tracheobronchial Image-Guided Interventions. *Image-Guided Interventions*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1641.

- Maynar M, Lopez L, Gorriz E, Reyes R, Pulido-Duque JM, Castaneda-Zuniga WR. Massive brachiocephalic artery bleeding due to a Gianturco tracheal stent. *J Vasc Interv Radiol* 1993 Mar-Apr;4(2):289-291.
- Mayse ML, Greenheck J, Friedman M, Kovitz KL. Successful bronchoscopic balloon dilation of nonmalignant tracheobronchial obstruction without fluoroscopy. *Chest* 2004 Aug;126(2):634-637.
- McGarvey JM, Pollack CV. Heliox in airway management. *Emerg Med Clin North Am* 2008 Nov;26(4):905-20, viii.
- Mehta AC, Dasgupta A. Airway stents. *Clin Chest Med* 1999 Mar;20(1):139-151.
- Mehta AC, Lee FY, 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 Sep;104(3):673-677.
- Mendez-Flores S, Vera-Lastra O, Osnaya-Juarez J. Tracheal stenosis as a initial manifestation of relapsing polychondritis. Case report. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009 Nov-Dec;47(6):673-676.
- Minnich DJ, Mathisen DJ. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thorac Surg Clin* 2007 Nov;17(4):571-585.
- Mitsuoka M, Hayashi A, Takamori S, Tayama K, Shirouzu K. Experimental study of the histocompatibility of covered expandable metallic stents in the trachea. *Chest* 1998 Jul;114(1):110-114.
- Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Liu X, Stoller JK. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: a comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care* 2009 Apr;54(4):474-479.
- Monnier P, Mudry A, Stanzel F, Haeussinger K, Heitz M, Probst R, et al. The use of the covered Wallstent for the palliative treatment of inoperable tracheobronchial cancers. A prospective, multicenter study. *Chest* 1996 Nov;110(5):1161-1168.
- Montgomery WW. T-Tube Tracheal Stent. *Arch Otolaryngol* 1965 Sep;82:320-321.
- Morshed K, Trojanowska A, Szymanski M, Trojanowski P, Szymanska A, Smolen A, et al. Evaluation of tracheal stenosis: comparison between computed tomography virtual tracheobronchoscopy with multiplanar reformatting, flexible tracheofiberoscopy and intra-operative findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Apr;268(4):591-597.
- Mostafa BE, Dessouky OY. The role of endoluminal self-expanding stents in the management of pediatric tracheal stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008 Sep;72(9):1371-1376.
- Mroz RM, Kordecki K, Kozlowski MD, Baniukiewicz A, Lewszuk A, Bondyra Z, et al. Severe respiratory distress caused by central airway obstruction treated with self-expandable metallic stents. *J Physiol Pharmacol* 2008 Dec;59 Suppl 6:491-497.
- Nesek-Adam V, Mrcic V, Oberhofer D, Grizelj-Stojcic E, Kosuta D, Rasic Z. Post-intubation long-segment tracheal stenosis of the posterior wall: a case report and review of the literature. *J Anesth* 2010 Aug;24(4):621-625.

- Noppen M, Meysman M, Claes I, D'Haese J, Vincken W. Screw-thread vs Dumon endoprosthesis in the management of tracheal stenosis. *Chest* 1999 Feb;115(2):532-535.
- Noppen M, Poppe K, D'Haese J, Meysman M, Velkeniers B, Vincken W. Interventional bronchoscopy for treatment of tracheal obstruction secondary to benign or malignant thyroid disease. *Chest* 2004 Feb;125(2):723-730.
- 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 Feb;127(2):482-487.
- 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* 2011 Aug 30.
- Otake H, Honda Y, Courtney BK, Shimohama T, Ako J, Waseda K, et al. Intravascular ultrasound results from the NEVO ResElution-I trial: a randomized, blinded comparison of sirolimus-eluting NEVO stents with paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stents in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2011 Apr 1;4(2):146-154.
- Papla B, Dyduch G, Frasik W, Olechnowicz H. Post-intubation tracheal stenosis--morphological-clinical investigations. *Pol J Pathol* 2003;54(4):261-266.
- Parry TJ, Brosius R, Thyagarajan R, Carter D, Argentieri D, Falotico R, et al. Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol* 2005 Nov 7;524(1-3):19-29.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 Nov;26(5):948-968.
- Petrini F, Accorsi A, Adrario E, Agro F, Amicucci G, Antonelli M, et al. Recommendations for airway control and difficult airway management. *Minerva Anestesiol* 2005 Nov;71(11):617-657.
- Phillips MJ. Stenting therapy for stenosing airway diseases. *Respirology* 1998 Dec;3(4):215-219.
- Pinto JA, Silva LC, Perfeito DJ, Soares Jdos S. Osteochondroplastic tracheobronchopathy: report on 02 cases and bibliographic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010 Nov-Dec;76(6):789-793.
- Polychronopoulos VS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009 Nov;136(5):1371-1380.
- Qian JY, Zhang F, Fan B, Ge L, Wang QB, Ge JB. A more than 2-year follow-up of incomplete apposition after drug-eluting stent implantation. *Chin Med J (Engl)* 2008 Mar 20;121(6):498-502.
- Radeleff B, Lopez-Benitez R, Stampfl U, Stampfl S, Sommer C, Thierjung H, et al. Paclitaxel-induced arterial wall toxicity and inflammation: tissue uptake in various dose densities in a minipig model. *J Vasc Interv Radiol* 2010 Aug;21(8):1262-1270.
- Rafanan AL, Mehta AC. Stenting of the tracheobronchial tree. *Radiol Clin North Am* 2000 Mar;38(2):395-408.

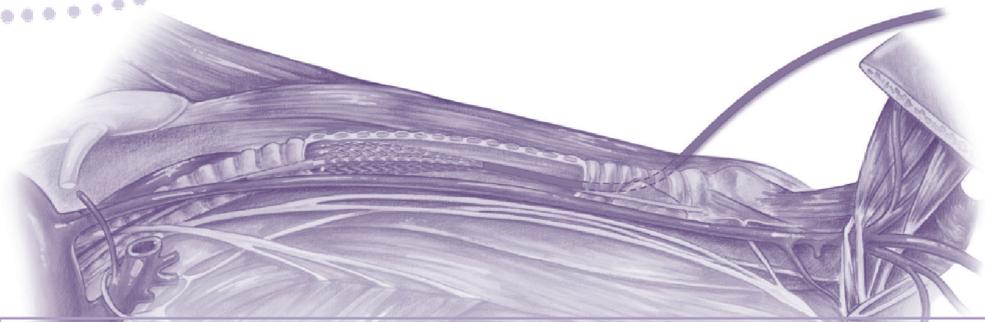
- Ramya I, Mathews KP, Pichamuthu K, Keshava SN, Balamugesh T, Ramamani M, et al. Endotracheal tuberculous stenosis: ventilation rescue and bronchography guided stenting. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010 Jan-Mar;52(1):55-58.
- Rauber K, Franke C, Rau WS. Self-expanding stainless steel endotracheal stents: an animal study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989 Sep-Oct;12(5):274-276.
- Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ, Prenzel R, Macha HN, Farin G. Argon plasma coagulation in bronchology: a new method--alternative or complementary? *Pneumologie* 2000 Nov;54(11):508-516.
- Rouvière HDA. Estructuras anatómicas de los aparatos digestivo y respiratorio contenidas en la cabeza y el cuello. Aparato respiratorio. Anatomía humana. Descriptiva, topográfica y funcional. 11th ed. Barcelona: Elsevier; 2005. p. 511.
- Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995 Apr 13;332(15):1004-1014.
- Ruegemer JL, Perkins JA, Azarow KS, O'Bryant LK, Nielsen RE, Thomas RW. Effect of the Palmaz balloon-expandable metallic stent in the trachea of pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Jul;121(1):92-97.
- Ryu YJ, Kim H, Yu CM, Choi JC, Kwon YS, Kim J, et al. Comparison of natural and Dumon airway stents for the management of benign tracheobronchial stenoses. *Respirology* 2006 Nov;11(6):748-754.
- Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis. *Chest* 2003 Nov;124(5):1993-1999.
- Saito Y, Imamura H. Airway stenting. *Surg Today* 2005;35(4):265-270.
- Saji H, Furukawa K, Tsutsui H, Tsuboi M, Ichinose S, Usuda J, et al. Outcomes of airway stenting for advanced lung cancer with central airway obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Oct;11(4):425-428.
- Sasidaran K, Bansal A, Singhi S. Acute upper airway obstruction. *Indian J Pediatr* 2011 Oct;78(10):1256-1261.
- Sastry S, Morice MC. Are drug-eluting stents safe and effective in the long term? *Arq Bras Cardiol* 2010 Oct;95(5):663-670.
- Sawada S, Tanabe Y, Fujiwara Y, Koyama T, Tanigawa N, Kobayashi M, et al. Endotracheal expandable metallic stent placement in dogs. *Acta Radiol* 1991 Jan;32(1):79-80.
- Schiele TM, Leibig M, Rieber J, Konig A, Krotz F, Sohn HY, et al. Five-year clinical follow-up after sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Coron Artery Dis* 2011 May;22(3):188-193.
- Schmal F, Fegeler W, Terpe HJ, Hermann W, Stoll W, Becker K. Bacteria and granulation tissue associated with Montgomery T-tubes. *Laryngoscope* 2003 Aug;113(8):1394-1400.
- Seijo LM, Ancochea J. In search of the ideal tracheobronchial stent: metal or silicone? *Arch Bronconeumol* 2004 Jul;40(7):293-294.

- Shadmehr MB, Farzanegan R, Graili P, Javaherzadeh M, Arab M, Pejhan S, et al. Primary major airway tumors; management and results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 May;39(5):749-754.
- Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011 a Sep 10;378(9795):997-1005.
- Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. *BMC Pulm Med* 2011 b Jan 7;11:1.
- Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial electrocautery: argon plasma coagulation and electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med* 2004 Aug;25(4):367-374.
- Shin JH. Interventional management of tracheobronchial strictures. *World J Radiol* 2010 Aug 28;2(8):323-328.
- Shin JH, Song HY, Choi CG, Yuk SH, Kim JS, Kim YM, et al. Tissue hyperplasia: influence of a paclitaxel-eluting covered stent—preliminary study in a canine urethral model. *Radiology* 2005 b Feb;234(2):438-444.
- Shin JH, Song HY, Seo TS, Yuk SH, Kim YH, Cho YM, et al. Influence of a dexamethasone-eluting covered stent on tissue reaction: an experimental study in a canine bronchial model. *Eur Radiol* 2005 a Jun;15(6):1241-1249.
- Shiraishi T, Yanagisawa J, Higuchi T, Hiratsuka M, Hamatake D, Imakiire N, et al. Tracheal resection for malignant and benign diseases: surgical results and perioperative considerations. *Surg Today* 2011 Apr;41(4):490-495.
- Shitrit D, Kuchuk M, Zismanov V, Rahman NA, Amital A, Kramer MR. Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 Aug;38(2):198-202.
- Slonim SM, Razavi M, Kee S, Semba CP, Dake MD. Transbronchial Palmaz stent placement for tracheo-bronchial stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 1998 Jan-Feb;9(1 Pt 1):153-160.
- Smati B, Boudaya MS, Ayadi A, Ammar J, Djilani H, El Mezni F, et al. Tuberculosis of the trachea. *Ann Thorac Surg* 2006 Nov;82(5):1900-1901.
- Song YB, Lee SY, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, Lee SH, et al. Complete versus incomplete revascularization for treatment of multivessel coronary artery disease in the drug-eluting stent era. *Heart Vessels* 2011 Jul 16.
- Soon JL, Agasthian T. Total tracheal resection for long-segment benign tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 2008 Feb;85(2):654-656.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 2003 a May 6;107(17):2274-2279.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003 b May 13;107(18):2383-2389.

- Sterner JB, Morris MJ, Sill JM, Hayes JA. Inspiratory flow-volume curve evaluation for detecting upper airway disease. *Respir Care* 2009 Apr;54(4):461-466.
- Stevens A. LJ. Tracto respiratorio superior. *Histología humana*. 3rd ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 174.
- Stocker J, Dehner L. The respiratory tract. *Pediatric pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 445.
- Strecker EP, Liermann D, Barth KH, Wolf HR, Freudenberg N, Berg G, et al. Expandable tubular stents for treatment of arterial occlusive diseases: experimental and clinical results. *Work in progress. Radiology* 1990 Apr;175(1):97-102.
- Suk KT, Kim JW, Kim HS, Baik SK, Oh SJ, Lee SJ, et al. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007 Oct;66(4):798-803.
- Szyfter W, Wierzbicka M, Gawecki W, Popko M, Leszczynska M, Balcerowiak A. The reasons of laryngo-tracheal stenosis: a review of literature and analysis of 124 patients. *Otolaryngol Pol* 2009 Jul-Aug;63(4):338-342.
- Takahashi Y, Tsutsumi Y, Monta O, Ohashi H. Severe tracheal compression due to cervical aortic arch aneurysm. *J Card Surg* 2011 Jul;26(4):400-402.
- Tanabe Y. Expandable metallic stent placement in the tracheobronchial tree in dogs. *Radiat Med* 1993 Nov-Dec;11(6):224-230.
- Tanigawa N, Sawada S, Okuda Y, Kobayashi M, Mishima K. Symptomatic improvement in dyspnea following tracheobronchial metallic stenting for malignant airway obstruction. *Acta Radiol* 2000 Sep;41(5):425-428.
- Terada M, Hotoda K, Toma M, Hirobe S, Kamagata S. Surgical management of congenital tracheal stenosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Apr;57(4):175-183.
- Thornton RH, Gordon RL, Kerlan RK, LaBerge JM, Wilson MW, Wolanske KA, et al. Outcomes of tracheobronchial stent placement for benign disease. *Radiology* 2006 Jul;240(1):273-282.
- Thrusfield M. Diagnostic testing. *Veterinary Epidemiology*. 3rd ed. Scotland: Wiley and Sons; 2007. p. 327.
- Tsakayannis DE, Siddiqui AM, Kozakewich H, Nobuhara KK, Ibla JC, Perry SD, et al. The use of expandable metallic stents for acute tracheal stenosis in the growing lamb. *J Pediatr Surg* 1998 Jul;33(7):1038-41; discussion 1041-2.
- Turner JF, Jr, Wang KP. Endobronchial laser therapy. *Clin Chest Med* 1999 Mar;20(1):107-122.
- Tzafriri AR, Vukmirovic N, Kolachalama VB, Astafieva I, Edelman ER. Lesion complexity determines arterial drug distribution after local drug delivery. *J Control Release* 2010 Mar 19;142(3):332-338.
- van den Heuvel M, Sorop O, Batenburg WW, Bakker CL, de Vries R, Koopmans SJ, et al. Specific coronary drug-eluting stents interfere with distal microvascular function after single stent implantation in pigs. *JACC Cardiovasc Interv* 2010 Jul;3(7):723-730.

- Varela A, Maynar M, Irving D, Dick R, Reyes R, Rousseau H, et al. Use of Gianturco self-expandable stents in the tracheobronchial tree. *Ann Thorac Surg* 1990 May;49(5):806-809.
- Vergnon JM, Costes F, Polio JC. Efficacy and tolerance of a new silicone stent for the treatment of benign tracheal stenosis: preliminary results. *Chest* 2000 Aug;118(2):422-426.
- Virmani R, Farb A, Guagliumi G, Kolodgie FD. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004 Sep;15(6):313-318.
- Wain JC, Jr. Postintubation tracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Fall;21(3):284-289.
- Wallace MJ, Charmsangavej 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 Feb;158(2):309-312.
- Wang KP., Metha AC., Turner JF. Flexible bronchoscopy and the use of stents. *Flexible bronchoscopy*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 225.
- White JB, Shah RK. Wegener's granulomatosis of the pediatric airway: a case demonstrating a conservative management approach. *Am J Otolaryngol* 2009 May-Jun;30(3):212-215.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008 Apr 19;371(9621):1353-1363.
- Wood DE, Mathisen DJ. Late complications of tracheotomy. *Clin Chest Med* 1991 Sep;12(3):597-609.
- Yang C, Burt HM. Drug-eluting stents: factors governing local pharmacokinetics. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Jun 3;58(3):402-411.
- Yasuda M, Hanagiri T, Ichiki Y, Uramoto H, Takenoyama M, Yasumoto K. Surgical treatment of patients with stenosis of the central airway due to tracheal tumours. *Asian J Surg* 2010 Oct;33(4):212-217.
- Yeh HI, Lu SK, Tian TY, Hong RC, Lee WH, Tsai CH. Comparison of endothelial cells grown on different stent materials. *J Biomed Mater Res A* 2006 Mar 15;76(4):835-841.
- Youness H, Michel RG, Pitha JV, Jones KR, Kinasewitz GT. Tracheal and endobronchial involvement in disseminated histoplasmosis: a case report. *Chest* 2009 Dec;136(6):1650-1653.
- Young B, Heath J.W. Aparato respiratorio. In: B. Young JWH, editor. *Weather's Histología funcional*. cuarta ed. Sydney, Australia: Elsevir Science; 2002. p. 222.
- Zakaluzny SA, Lane JD, Mair EA. Complications of tracheobronchial airway stents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 Apr;128(4):478-488.
- Zeller T, Macharzina R, Tepe G. The potential role of DES in peripheral in-stent restenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010 Aug;51(4):561-565.

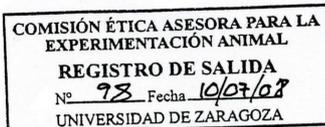
- Zhang J, Wang J, Dang BW, Xu M, Pei YH, Zhang CY. Evaluation of domestically made recalled nitinol alloy stent implantation for severe airway stenosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2010 Jan;33(1):25-28.
- Zhu GH, Ng AH, Venkatraman SS, Boey FY, Wee AL, Trasti SL, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope* 2011 Oct;121(10):2234-2239.
- Zilberman M, Eberhart RC. Drug-eluting bioresorbable stents for various applications. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:153-180.



11.ANEXOS

11. ANEXOS

11.1. Aprobación de la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza



Ref. PI23/08

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
COMISIÓN ÉTICA ASESORA PARA LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

CONTROL DE BUENA PRÁCTICA EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Título procedimiento de experimentación:

Implantación de stent traqueal, observación, sacrificio y recogida de muestras

Título del proyecto en el que se incluye:

Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal *in vivo* e *in vitro*

Investigador responsable en la U.Z.: Miguel Ángel de Gregorio Ariza

Duración: 3 años

Fecha estimada de inicio del procedimiento: Octubre, 2008

Animales que implica:

especie (s): Conejo

peculiaridades: Neozelandés, 6 Kg

número: 60

Fecha de presentación: 15 de abril de 2008

Reunida la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal el día 30 de junio de 2008, 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. 1201/2005). Por todo ello, se emite **informe FAVORABLE**.

Esta evaluación será válida únicamente para ESTE PROCEDIMIENTO y durante un periodo de tiempo de tres 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.

En Zaragoza, a 9 de julio de 2008

EL SECRETARIO DE LA COMISIÓN

Jorge Palacio Liesa

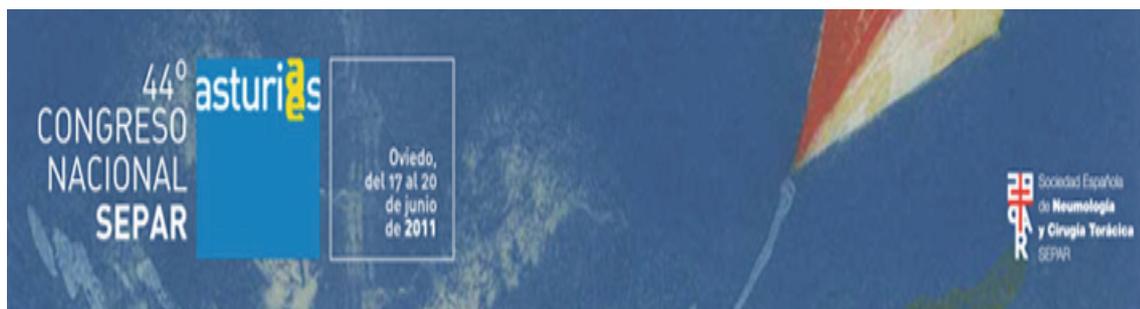


EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN

José Ramón Beltrán Blázquez

Centro de Servicios y Laboratorios en Investigaciones Biomédicas • C/Domingo Miral, s/n. 50009 Zaragoza
Tfno.: 976 762847 • Fax: 976 761236 • animetic@unizar.es • <http://wzar.unizar.es/uz/ceaea/>

11.2. Comunicaciones a congresos



Autores: MA de Gregorio, C Serrano, R Fernández, P Alcubierre, A Laborda, J Aramayona, F Lostalé, F Rodríguez

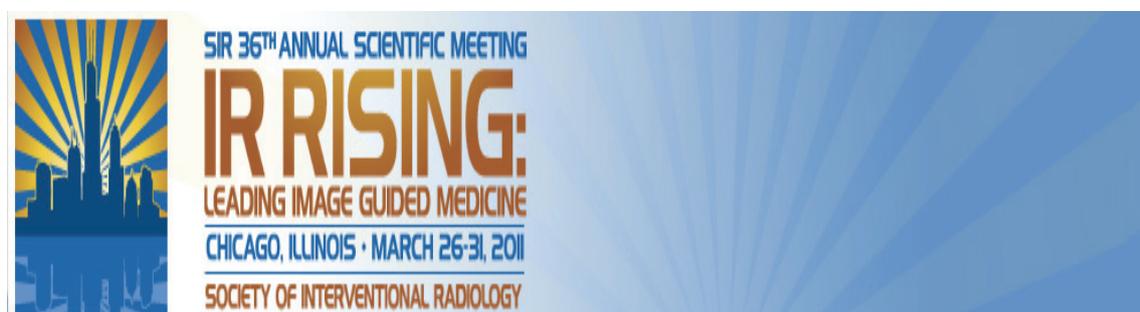
Título: Reactividad epitelial traqueal. Stents metálicos recubiertos de drogas y su aplicación al tracto respiratorio. Estudio comparativo en un modelo animal.

Tipo de participación: Póster

Congreso: 2011 SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica).

Lugar de celebración: Oviedo, España.

Fecha: 17-20 junio 2011.



Autores: C Serrano, F Lostalé, A Laborda, R Fernández-Parra, P Alcubierre, JB Rodríguez, F Rodríguez-Panadero, MA de Gregorio

Título: Reactivity of tracheobronchial tissue after the deployment of three different autoexpandable metallic stents: study in animal model.

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: 2011 SIR (Society of Interventional Radiology) 36th Annual Scientific Meeting.

Lugar de celebración: Chicago, Illinois, EEUU.

Fecha: 26-31 marzo 2011.



Autores: C Serrano, F Lostalé, A Laborda, R Fernández, J Rodríguez-Gómez, F Rodríguez-Panadero, MA de Gregorio

Título: Reactivity of tracheobronchial tissue after the deployment of three different autoexpandable metallic stents: study in animal model.

Tipo de participación: Comunicación oral

Congreso: 2010 CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe).

Lugar de celebración: Valencia, España.

Fecha: 2-6 octubre 2010.



Autores: E Arellano-Orden, FJ Saénz-Coronilla, A Montes-Worboys, S Molila-Pinelo, C Serrano-Casorrán, MA de Gregorio-Ariza, F Rodríguez-Panadero

Título: Paclitaxel-eluting nitinol stents provoke higher inflammatory response than bare nitinol stents *in vitro*.

Tipo de participación: Póster

Congreso: 2010 ERS (European Respiratory Society)

Lugar de celebración: Barcelona, España.

Fecha: 18-22 septiembre 2011.



Autores: A Laborda, J Lozano, H Caballero, C Serrano, A Sebastián, J Lopera, MA de Gregorio

Título: Metallic stents for tracheobronchial pathology treatment.

Tipo de participación: Comunicación oral (aceptada)

Congreso: 2012 SIR (Society of Interventional Radiology) 37th Annual Scientific Meeting.

Lugar de celebración: San Francisco, California, EEUU.

Fecha: 24-29 marzo 2012.

11.3. Artículos en revistas



Título: Acceso a la vía aérea alta del animal de experimentación. Modelo útil para tratamiento intervencionista intratraqueal en el Conejo.

Autores: C Serrano, F Lostalé, A Laborda, R Fernández, P Alcubierre, JR Arrazola, F Rodríguez, J Aramayona, MA de Gregorio

Resumen

Objetivo: Comparar tres vías de abordaje para la colocación de un stent endotraqueal en un modelo animal (conejo).

Material y métodos: Se analizaron 3 tipos de protocolo de liberación del stent (vía oral, traqueotomía o punción percutánea) en 9 conejos adultos de raza neozelandesa (grupos de 3 animales). La liberación del stent se realizó bajo control fluoroscópico y anestesia general. Tres expertos analizaron de manera individual las ventajas y desventajas de cada uno de los accesos, realizándose un análisis estadístico.

Resultados: La liberación del stent fue posible en todos los casos. el grupo peroral presentó mayor dificultad técnica y riesgo de espasmo de glotis. la implantación mediante traqueotomía es un procedimiento cruento, y la cicatrización de la herida quirúrgica puede alterar los resultados del estudio posterior. La implantación percutánea resulto superior a los otros métodos.

Conclusión: La colocación de stents traqueales por vía percutánea es un método simple y reproducible de abordaje, siendo superior ante los otros métodos estudiados (vía oral o traqueotomía).

Referencia bibliográfica: Intervencionismo 2011; 11(2): 18-22

11.4. Ayuda a la investigación SEPAR 2010

En el momento actual, nuestro laboratorio cuenta con un archivo histológico de tejido traqueal procedente del estudio susceptible de ser analizado. Con este objetivo se obtuvo una de las Ayudas a la investigación de SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) con el proyecto “*Estudio inmunohistoquímico de la respuesta de la pared traqueal tras la implantación de diferentes tipos de stents metálicos autoexpandibles desnudos y recubiertos de paclitaxel*”.

El objetivo directo es ampliar el estudio de dichas muestras mediante un análisis inmunohistoquímico de las mismas para comprender en profundidad las reacciones histopatológicas producidas en la pared traqueal tras la colocación de los distintos stent, evaluando los procesos de proliferación celular, reparación tisular y apoptosis-necrosis.

Por todo se planteó el uso de los siguientes marcadores:

- Actina de músculo liso: Esta proteína marca células de tipo miofibroblasto, un tipo intermedio entre los fibroblastos y células musculares lisas. Se ha propuesto que los miofibroblastos desempeñan un papel importante en el desarrollo de fibrosis pulmonar, así como en procesos de remodelación y reepitelización tras producirse una lesión epitelial.
- Cadherina E: Un marcador universal para células epiteliales que permitirá observar las alteraciones producidas sobre este tejido, así como su proceso de reconstrucción
- Tubulina: Es la diana farmacológica del paclitaxel. La comparación de las imágenes en presencia y ausencia de este fármaco nos permitirá comprobar su efecto frente a los animales control (no tratados) y, aun más interesante, en comparación con otros stents no medicados.
- GSI-B4 lectina y Citoqueratina 14 (K14): Ambas proteínas son consideradas marcadores de proliferación y reparación al ser marcadores específicos de la capa basal de los epitelios estratificados. La K14 es un marcador genérico de este tipo de células, mientras que la lectina B4 es específica del epitelio traqueobronquial.
- Tinción TUNEL: Esta tinción permite detectar la fragmentación en el DNA que se produce como consecuencia de los procesos de apoptosis y necrosis, de extrema importancia para los procesos de reparación tisular.
- Caspasa 3: Proteína reguladora de los procesos apoptóticos. De esta forma podremos comparar estas imágenes con las obtenidas con la tinción TUNEL obteniendo una estimación de la proporción de tejido que sufre necrosis, si es que existe.

11.5. Códigos QR

Un código QR (*quick response barcode*) es un sistema de almacenamiento de información. Esta información es mostrada directamente al ser leído dicho código por un dispositivo móvil.

Para poder leer los códigos QR en un smartphone (iPhone, Android, Symbian...) se requiere la descarga de una aplicación que permita su lectura. Entre las aplicaciones más populares se encuentran i-Nigma (iPhone) o ZXing (Android), accesibles en la Apple Store o Android Market Place. Si el teléfono no es smartphone puede visitar desde el navegador de su teléfono móvil alguna de las siguientes webs:

- <http://www.quickmark.com.tw/En/basic/index.asp>
- <http://reader.kaywa.com>
- <http://www.i-nigma.com>

A lo largo del apartado material y métodos se han insertado lo siguientes códigos QR, asociados a vídeos que complementan la explicación.



Control post-operatorio



Liberación del stent bajo control fluoroscópico



Valoración mediante tomografía computarizada



Valoración mediante endoscopia traqueal



Valoración de las alteraciones macroscópicas



Valoración de las alteraciones microscópicas

RESUMEN

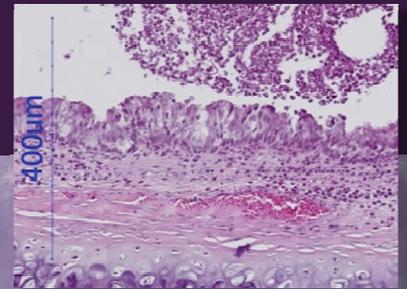
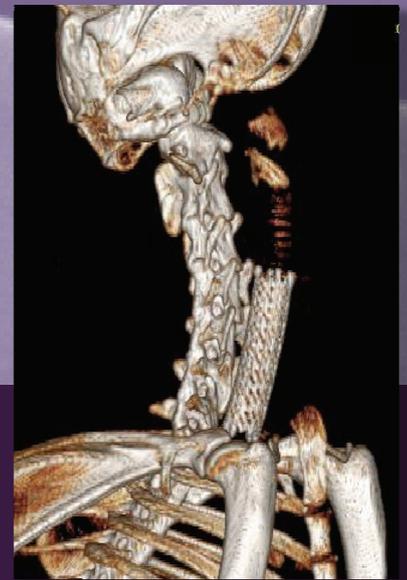
El tratamiento de la estenosis traqueal mediante la implantación de un stent metálico es un asunto controvertido. Las ventajas que presentan frente a los stents de silicona se ven ensombrecidas por el elevado riesgo de reestenosis, producido por la fuerte reacción de la pared traqueal, y que se traduce en hiperplasia epitelial y formación de granulomas.

Ante el gran éxito de los stents liberadores de droga en otras áreas del organismo, se hipotetizó sobre la posible aplicación de un stent metálico liberador de una droga antiproliferativa como método para evitar el sobrecrecimiento endoluminal tras la implantación de la prótesis.

Con este objetivo se desarrolló un estudio comparativo en animal de experimentación entre tres diferentes tipos de stent de dimensiones idénticas: Wallstent™ (aleación de acero Elgiloy® desnudo) como control positivo, Zilver® Flex™ (nitinol desnudo), Zilver® PTX® (nitinol liberador de paclitaxel). Se utilizaron 40 conejos (*Oryctolagus cuniculus*) de raza neozelandesa divididos en cuatro grupos de 10 animales correspondientes a cada tipo de stent y un cuarto grupo control sin stent. Se implantó un stent a cada animal mediante punción percutánea bajo control fluoroscópico, con un tiempo de supervivencia de 90 días. Se llevó a cabo la evaluación de la respuesta traqueal mediante la valoración de las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada (a días 30 y 90) y endoscopia, el estado macroscópico de la pieza y el estudio histopatológico.

Tras el análisis de los datos no se obtuvieron los resultados esperados, ya que la respuesta de la pared traqueal fue más intensa con un stent liberador de paclitaxel que con el stent desnudo. Estas diferencias fueron más manifiestas en cuanto a los aspectos relativos al engrosamiento de la pared, la estenosis traqueal y la formación de granulomas. Todo ello es atribuible al efecto del paclitaxel, ya que esta circunstancia constituye el único hecho diferencial entre ellos. Además se observó diferente localización de las lesiones en el grupo Wallstent™ comparado con los otros dos, imputable a las características estructurales de los stents. Mientras que el primero presentó alteraciones principalmente en los extremos, en los otros dos grupos predominaron en la región central del stent, de forma más intensa en el Zilver® PTX®.

Trabajando sobre la hipótesis inicial, dados los resultados obtenidos, se podría plantear el estudio del efecto de diferentes dosis y mecanismos de liberación del paclitaxel en la vía aérea.



1542

**Universidad
Zaragoza**

Facultad de Veterinaria, Departamento de Patología Animal,
Departamento de Pedriatría, Radiología y Medicina Física,
Grupo Investigación en Técnicas Mínimamente Invasivas GITMI