



Original

## Stents traqueales metálicos autoexpandibles. Estudio comparativo de 3 tipos diferentes de stents en un modelo animal



Carolina Serrano<sup>a</sup>, Fernando Lostalé<sup>a</sup>, Francisco Rodríguez-Panadero<sup>b</sup>, Ignacio de Blas<sup>c</sup>, Alicia Laborda<sup>a</sup> y Miguel Angel de Gregorio<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión (GITMI) del Gobierno de Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup> Departamento de Patología Animal, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>d</sup> CIBER Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (BBN), Zaragoza, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2015

Aceptado el 20 de abril de 2015

On-line el 2 de julio de 2015

#### Palabras clave:

Stents  
Stents liberadores de fármacos  
Estenosis traqueal  
Obstrucción de la vía aérea  
Experimentación animal

### R E S U M E N

**Introducción:** El objetivo de este estudio es evaluar la reactividad traqueal tras la implantación de distintos stents metálicos autoexpandibles (SMAE).

**Material y métodos:** Se utilizaron 40 conejos hembra de raza neozelandesa, que se dividieron en 4 grupos. En 3 grupos se implantaron SMAE: de acero (SA), de nitinol (NiTi) o stents liberadores de nitinol (SLF). El cuarto grupo fue el grupo de control (sin stent).

Los stents se implantaron por vía percutánea bajo control fluoroscópico. Los animales se evaluaron mediante tomografía axial computarizada (TAC) multicorte y las tráqueas se extirparon para su estudio anatomopatológico (EAP). Los datos de la TAC y el EAP se analizaron estadísticamente y se correlacionaron.

**Resultados:** El grupo que recibió SLF presentaba la mayor longitud de estenosis ( $20,51 \pm 14,08$  mm frente a  $5,84 \pm 12,43$  y  $6,57 \pm 6,54$  mm en los grupos NiTi y SA, día 30;  $p < 0,05$ ) y el mayor índice de formación de granulomas evidenciados mediante TAC (50% de los casos). El grupo al que se implantaron stents NiTi mostró el menor grado de estenosis ( $2,86 \pm 6,91\%$  frente a  $11,28 \pm 13,98$  y  $15,54 \pm 25,95\%$  en los grupos SLF y SA;  $p < 0,05$ ).

En el estudio AP, el grupo SA presentó reactividad proliferativa intensa en comparación con los otros 2 grupos. En el grupo SLF se observó una respuesta destructiva en el 70% de animales, mientras que el stent NiTi fue el que menos reacción provocó.

La TAC resultó ser superior para detectar el engrosamiento (correlación positiva de un 68,9%;  $p < 0,001$ ) que para la observación de granulomas (n.s.).

**Conclusiones:** El grupo SA desarrolló granulomas y estenosis significativas. El stent NiTi fue el que menos reacción indujo, mientras que el SLN provocó lesiones importantes que podrían estar relacionadas con la dosis de fármaco. Por consiguiente, este tipo de SLF no se recomienda para el tratamiento de la estenosis traqueobronquial.

© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mgregori@unizar.es](mailto:mgregori@unizar.es) (M.A. de Gregorio).

## Tracheal Self-Expandable Metallic Stents: A Comparative Study of Three Different Stents in a Rabbit Model

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Stents  
Drug-eluting stents  
Tracheal stenosis  
Airway obstruction  
Animal models

**Introduction:** The objective of this study was to assess tracheal reactivity after the deployment of different self-expandable metal stents (SEMS).

**Material and methods:** Forty female New Zealand rabbits were divided into four groups. Three groups received three different SEMS: steel (ST), nitinol (NiTi), or nitinol drug-eluting stent (DES); the fourth group was the control group (no stent).

Stents were deployed percutaneously under fluoroscopic guidance. Animals were assessed by multi-slice, computed tomography (CT) scans, and tracheas were collected for anatomical pathology (AP) study. Data from CT and AP were statistically analyzed and correlated.

**Results:** The DES group had the longest stenosis ( $20.51 \pm 14.08$  mm vs.  $5.84 \pm 12.43$  and  $6.57 \pm 6.54$  mm in NiTi and ST, respectively, day 30;  $P < .05$ ), and higher granuloma formation on CT (50% of cases). The NiTi group showed the lowest grade of stenosis ( $2.86 \pm 6.91\%$  vs.  $11.28 \pm 13.98$  and  $15.54 \pm 25.95\%$  in DES and ST, respectively;  $P < .05$ ).

The AP study revealed that the ST group developed intense proliferative reactivity compared to the other groups. In the DES group, a destructive response was observed in 70% of the animals, while the NiTi was the least reactive stent.

CT was more effective in detecting wall thickening (positive correlation of 68.9%;  $P < .001$ ) than granuloma (not significant).

**Conclusions:** The ST group developed granulomas and significant stenosis. NiTi was the least reactive stent, while DES caused significant lesions that may be related to drug dosage. This type of DES stent is therefore not recommended for the treatment of tracheobronchial stenosis.

© 2015 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Aunque la exéresis quirúrgica es el principal procedimiento utilizado para el tratamiento de la estenosis traqueobronquial<sup>1</sup>, la colocación de stents traqueales constituye un tratamiento satisfactorio para la obstrucción de las vías aéreas superiores en pacientes no quirúrgicos, junto con otras técnicas mínimamente invasivas como la radiofrecuencia, la ablación con láser y la crioterapia<sup>2</sup>. Las prótesis de silicona son las más utilizadas, pero su implantación requiere el uso de un broncoscopio rígido y anestesia general. Por el contrario, los stents metálicos se pueden implantar mediante fluoroscopia o a través de un fibrobroncoscopio flexible o un tubo endotraqueal bajo una sedación ligera y proporcionan un alivio sintomático inmediato<sup>3</sup>. Otras ventajas de los stents metálicos respecto a los de silicona son que tienen mayor fuerza radial y mejor relación entre los diámetros interno y externo, que presentan menor incidencia de migración y menor riesgo de obstrucción por mucosidad y de colonización bacteriana<sup>4</sup>. No obstante, estas importantes ventajas se han visto empañadas por sus complicaciones a largo plazo (como la reestenosis debida a la formación de granulomas o al desarrollo de tumores) y las dificultades para su extracción<sup>5</sup>. Estos problemas dieron lugar a que, en 2005, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration* [FDA]) advirtiera del peligro del uso de stents metálicos en las lesiones benignas<sup>6</sup>.

A pesar de ello, desde 2005 se han publicado estudios que indican que los stents metálicos son seguros para el tratamiento de la estenosis traqueobronquial, tanto benigna como maligna<sup>6-9</sup>. La reestenosis, provocada por un sobrecrecimiento en el interior de la luz, se ha descrito principalmente con los stents de acero<sup>10</sup>. Los estudios realizados con stents de nitinol autoexpandibles cortados con láser han mostrado mejores resultados. Sin embargo, los stents de nitinol se emplean mayoritariamente en otros territorios, como en indicaciones cardiovasculares y de la vía biliar. En las indicaciones cardiovasculares se utilizan fármacos antiproliferativos para evitar la reestenosis<sup>11,12</sup>, pero hay poca experiencia de utilización en las vías aéreas.

Planteamos la hipótesis de que los stents liberadores de nitinol podían combinar las ventajas de los stents metálicos para el manejo

de la estenosis traqueal, al tiempo que evitarían o atenuarían la posibilidad de reestenosis debida al sobrecrecimiento intraluminal a través de la propia malla y en los extremos del stent. En consecuencia, el propósito de este estudio fue evaluar las respuestas traqueales a 3 stents metálicos autoexpandibles (SMAE) distintos (stent liberador de nitinol [SLF], stent de nitinol [NiTi] y stent de acero inoxidable [SA] no recubierto) en un modelo animal.

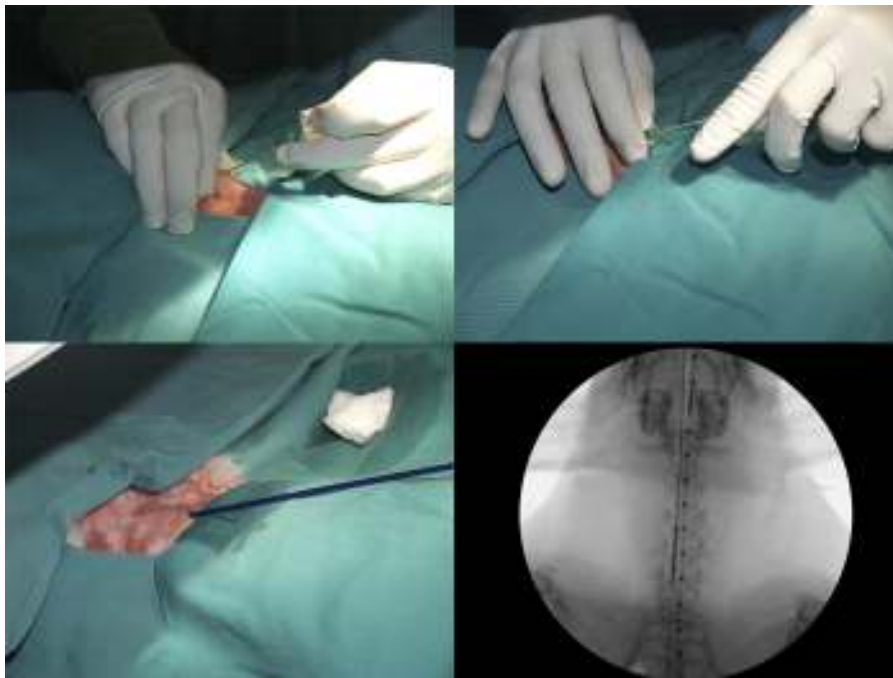
## Métodos

### Animales y stents

En este estudio se utilizaron 40 conejos neozelandeses hembra adultos ( $3,95 \pm 0,48$  kg). Los cuidados y el uso de los animales cumplieron la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas (86/609/EEC) y las leyes, recomendaciones y normativas de protección de animales de España; el estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Zaragoza. Los animales se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos: SA ( $n = 10$ ), stent de acero (Wallstent<sup>TM</sup>, Boston Scientific, Natick, MA, EE. UU.); NiTi ( $n = 10$ ), stent de nitinol (Zilver<sup>®</sup>Flex<sup>TM</sup> Vascular Stent, Cook Medical, Bjaeverskov, Dinamarca); SLF ( $n = 0$ ), stent de nitinol liberador de paclitaxel (Zilver<sup>®</sup>PTX<sup>®</sup> Drug Eluting Peripheral Stent, Cook Medical, Bjaeverskov, Dinamarca) y un grupo de control ( $n = 10$ ) al que no se aplicó ningún stent. Los 2 tipos de stents de nitinol están cortados con láser y comparten exactamente el mismo tipo de diseño, mientras que el stent de acero está constituido por una malla trenzada. Todos los stents eran autoexpandibles y medían  $8 \times 40$  mm, con una relación 1:1 respecto a la tráquea del modelo animal. Los stents se liberaron por vía percutánea bajo anestesia general y con orientación fluoroscópica. El seguimiento de los animales fue de 90 días.

### Técnica de implantación del stent

Antes de la implantación, todos los conejos fueron examinados para comprobar su estado de salud y se mantuvieron en ayunas durante 8 h. Se les administró medicación por vía



**Figura 1.** Implantación percutánea de un stent guiada con fluoroscopia.

intramuscular: 0,5 mg/kg de medetomidina (Sedator<sup>®</sup>, Eurovet Animal Health, Holanda) y 25 mg/kg de ketamina (Imalgene 1000<sup>®</sup>, Merial, Barcelona, España). La anestesia se mantuvo con isoflurano inhalado al 1-2% (Isovet, Braun, Barcelona, España). Durante el procedimiento se monitorizó a los animales (equipo de anestesia Samurai, La Bouvet, Madrid, España, y monitor Dash 3000, General Electric Company, Helsinki, Finlandia).

Se colocó al animal en decúbito supino y con el cuello en hiperextensión y se le administraron 50 mg/kg de oxitetraciclina (Terramicina LA, Pfizer, Madrid, España). A continuación se introdujo en el esófago un catéter recto de 5 F (Aurous<sup>®</sup>, Cook Medical, Bjaeverskov, Dinamarca) como referencia de medición. El acceso a la tráquea se llevó a cabo puncionando entre los 2 primeros anillos traqueales con una aguja 18 G ensamblada a un catéter (Introcan<sup>®</sup>, Braun, Alemania); seguidamente se administraron 0,15 ml de lidocaína (Braun, Barcelona, España) en la tráquea. Se hizo avanzar hacia el interior de la tráquea una guía hidrofílica de 0,035 pulgadas (Radifocus<sup>®</sup> Guide Wire M Standard type, Terumo, Leuven, Bélgica) empapada en lidocaína y se extrajo el catéter. El sistema de liberación del stent se insertó directamente sobre la guía y se colocó en la posición definida (en la marca distal del stent, 1 cm por encima de la carina traqueal), donde se liberó el stent bajo control fluoroscópico (C-arm system BV Endura, Philips, Eindhoven, Holanda). Una vez colocado el stent, se retiraron el sistema de liberación, la guía y el catéter, supervisándose al animal hasta su recuperación (fig. 1).

En el grupo de control todos los procedimientos se efectuaron del mismo modo, utilizando un sistema de liberación para stent que no contenía stent.

#### Seguimiento y estudio mediante tomografía axial computarizada

Tras la colocación del stent, se supervisó a todos los animales para detectar posibles signos de obstrucción de las vías aéreas o de infección de la herida quirúrgica. Se evaluó el estado general de salud de los animales por medio de exámenes clínicos diarios.

En los casos en los que el animal murió antes de finalizar el estudio, se obtuvieron muestras y se procesaron inmediatamente de acuerdo con el protocolo. La única prueba que no fue posible

realizar en caso de muerte fue la tomografía axial computarizada (TAC).

Los estudios traqueales con TAC se realizaron, bajo sedación, 30 y 90 días después de la implantación del stent (Phillips Brilliance CT 16-slice, Holanda). Se utilizó un grosor de corte de 1 mm, 0,5 mm de separación entre cortes y un paso (*pitch*) de 0,69, y se obtuvieron reconstrucciones tridimensionales.

Los parámetros que se evaluaron mediante TAC fueron: la estenosis máxima de la luz traqueal en la proyección axial (%), la longitud de la estenosis en la proyección sagital (mm) y la detección de imágenes compatibles con granulomas (presentes o ausentes).

También se calculó una puntuación del grado de estenosis, según se describe en la tabla 1, con el fin de evaluar mejor la tráquea en su totalidad. Para simplificar la interpretación de la TAC se definieron 5 segmentos traqueales (P: tejido inmediatamente craneal respecto al extremo proximal del stent; 0: extremo proximal del stent; 2: segmento central del stent; 4: extremo distal del stent, y D: tejido inmediatamente caudal respecto al extremo distal del stent).

Dos radiólogos experimentados revisaron de forma enmascarada los estudios con TAC y asignaron las puntuaciones de manera independiente en cada uno de los casos. En caso de discrepancia, se consultó a un tercer observador.

#### Estudio anatomopatológico

Los animales fueron sacrificados el día 90 con una inyección intravenosa de pentobarbital sódico (Dolethal<sup>®</sup>, Vétoquinol, Francia), momento en que se obtuvieron las muestras de tráquea para los estudios anatomopatológicos (AP).

La tráquea entera se fijó en formaldehído al 10%. La parte que contenía el stent metálico se incrustó en metil metacrilato; se efectuaron cortes con un micrótopo con banda de sierra y recubrimiento de diamante (EXAKT 310 CS/CP, Norderstedt, Alemania) y se pulieron para obtener cortes de 8  $\mu$ m de grosor (EXAKT 400CS Norderstedt, Alemania). Los segmentos inmediatamente craneal y caudal respecto al stent, y la totalidad de la tráquea en el caso de los animales del grupo de control, se incrustaron en parafina y se realizaron cortes de 3-5  $\mu$ m de grosor (Leica Reichert-Jung BIOCUT

**Tabla 1**  
Puntuaciones de los estudios con tomografía axial computarizada (TAC) y anatomopatológico (AP)

Estudio	Parámetro	Puntuación	La puntuación total es la suma de los valores de los 5 segmentos (P, 0, 2, 4, D)
TAC	Porcentaje de estenosis	0: 0% 1: 1-20% 2: 21-40% 3: 41-60% 4: 61-80% 5: >80%	Valor mínimo = 0 Valor máximo = 25
AP	Engrosamiento del epitelio	0: Normal < 50 µm 1: Leve: 50-100 µm 2: Moderado: 100-150 µm 3: Severo: > 150 µm	Valor mínimo = 0 Valor máximo = 15
AP	Engrosamiento subepitelial	0: Normal ≤ 400 µm 1: Leve: 400-600 µm 2: Moderado: 600-800 µm 3: Severo: > 800 µm	Valor mínimo = 0 Valor máximo = 15
AP	Formación de granulomas	0: Ausente 1: Un granuloma 2: Más de un granuloma	Valor mínimo = 0 Valor máximo = 10

P, 0, 2, 4 D: segmentos traqueales evaluados (P, tejido inmediatamente craneal respecto al extremo proximal del stent; 0, extremo proximal del stent; 2, parte central del stent; 4, extremo distal del stent; D, tejido inmediatamente caudal respecto al extremo distal del stent).

2030 Microtome, Wetzlar, Alemania). Las muestras se tiñeron con hematoxilina-eosina y se examinaron con un microscopio óptico (Nikon Eclipse 80i, Nikon Instruments Europe).

En el estudio histológico se utilizaron los mismos 5 segmentos traqueales (P, 0, 2, 4 y D) definidos para el estudio mediante TAC. Los parámetros histológicos estudiados fueron: grosor epitelial y subepitelial, modificación del epitelio respiratorio, metaplasia escamosa, formación de granulomas, inflamación y vascularización. Algunos de ellos se puntuaron según la [tabla 1](#).

#### Análisis estadístico

Todo el procesamiento de datos y análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS Statistics 17.0 para Windows. Se estableció un error  $\alpha$  de 0,05. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias, mientras que las cuantitativas se describieron mediante la media  $\pm$  desviación estándar. Las

variables cuantitativas se compararon por medio de la prueba de la Razón de Verosimilitud.

Antes de efectuar comparaciones, se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Si los datos presentaban una distribución normal, se aplicó la prueba de *t* de Student para muestras independientes (2 medias) o el análisis de la varianza, ANOVA (más de 2 medias). En las distribuciones no normales se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis. Para las variables ordinales se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Las correlaciones se evaluaron por medio del coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) y los correspondientes coeficientes de determinación ( $\rho^2$ ).

#### Resultados

El éxito técnico de la implantación fue del 100%. No hubo muertes inmediatas ni complicaciones importantes debidas al procedimiento.

Aunque la mayoría de animales fueron sacrificados el día 90, 8 animales (80%) del grupo SA fallecieron (media: 31,4 días postintervención), al igual que 2 animales (20%) del grupo NiTi (media: 39,5 días) y 4 animales (40%) del grupo SLF (media: 14,5 días). Todas las muertes se debieron a causas relacionadas con el stent, tales como estenosis o infecciones.

#### Estudio con tomografía axial computarizada

##### Grado de estenosis

En la [tabla 2](#) se presentan la estenosis traqueal máxima (%) y su localización en los días 30 y 90. En el grupo de stent de acero, la estenosis traqueal máxima se localizó en el extremo proximal, mientras que en el grupo nitinol el segmento más afectado fue el central ([fig. 2](#)). En la [tabla 3](#) se resumen las puntuaciones de estenosis en cada uno de los grupos. Los grupos SA y SLF obtuvieron puntuaciones más altas en ambos días, aunque no estadísticamente significativas.

##### Longitud de la estenosis

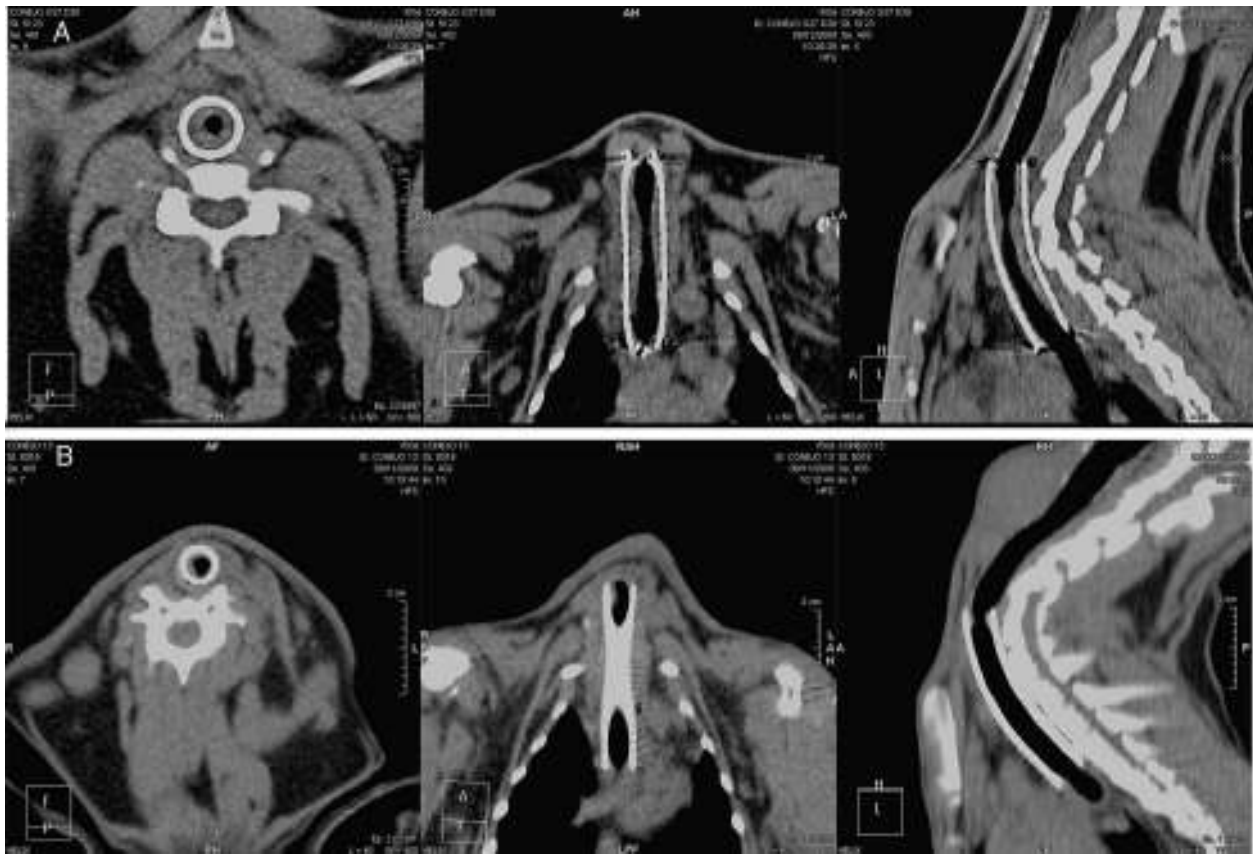
Treinta días después de la implantación, el grupo SLF presentó estenosis significativamente más largas que las de los otros 2 grupos. La longitud de la estenosis aumentó el día 90 en todos los grupos, pero en los grupos SA y NiTi su longitud se incrementó más que en el grupo SLF ([tabla 2](#)). No hubo diferencias estadísticamente

**Tabla 2**  
Evaluación de la estenosis en el estudio con tomografía axial computarizada (TAC)

Grupo	Estenosis traqueal máxima (%) y su localización (días 30 y 90)							
	Día 30		Día 90					
	Media $\pm$ DE	Segmento	Media $\pm$ DE	Segmento				
Control	0,00 $\pm$ 0,00	-	0,00 $\pm$ 0,00	-				
SA	15,54 $\pm$ 25,95	P	13,63 $\pm$ 19,28	0				
NiTi	2,86 $\pm$ 6,91	2	3,45 $\pm$ 5,14	2				
SLF	11,28 $\pm$ 13,98	2	16,88 $\pm$ 13,82	2				
Longitud de la estenosis (mm) en los escáneres de TAC (días 30 y 90)								
Grupo	Día 30				Día 90			
	n	Media $\pm$ DE	min	max	n	Media $\pm$ DE	min	max
SA	6	6,57 $\pm$ 6,54 <sup>a</sup>	0,0	16,5	2	14,55 $\pm$ 12,52 <sup>a</sup>	5,7	23,4
NiTi	8	5,84 $\pm$ 12,43 <sup>a</sup>	0,0	36,0	8	8,19 $\pm$ 11,64 <sup>a</sup>	0,0	34,7
SLF	8	20,51 $\pm$ 14,08 <sup>b</sup>	0,0	39,2	6	21,62 $\pm$ 3,94 <sup>a</sup>	16,0	28,2
p <sup>a</sup>		0,043				0,065		

NiTi: grupo de stent de nitinol; P: tejido inmediatamente craneal respecto al extremo proximal del stent; SA: grupo de stent de acero; SLF: grupo de stent de nitinol liberador de fármaco; 0: extremo proximal del stent; 2: parte central del stent.

<sup>a</sup> Prueba de ANOVA. Los valores con el mismo superíndice indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos, según el test de Duncan.



**Figura 2.** A) Proyecciones axial, coronal y sagital de la estenosis en los segmentos en contacto con el stent en un conejo del grupo SLF (día 30). B) Proyecciones axial, coronal y sagital de una sospecha de granuloma, localizada en el segmento 0 de un conejo del grupo SA (día 30).

**Tabla 3**  
Estenosis de la luz traqueal (puntuaciones, máxima = 25)

	Día 30		Día 90		p <sup>*</sup>
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Control	10	0,00 ± 0,00 <sup>a</sup>	9	0,00 ± 0,00 <sup>a</sup>	> 0,999
SA	6	3,00 ± 3,22 <sup>c</sup>	2	2,50 ± 2,12 <sup>b</sup>	0,180
NiTi	8	0,63 ± 1,06 <sup>ab</sup>	8	1,00 ± 1,07 <sup>a</sup>	0,180
SLF	8	2,38 ± 1,92 <sup>bc</sup>	6	2,83 ± 1,33 <sup>b</sup>	0,357
p <sup>**</sup>	0,006		< 0,001		

Los valores con el mismo superíndice indican diferencias estadísticas entre ellos, según el test de la U Mann-Whitney.

<sup>\*</sup> Significación en la prueba de Wilcoxon.

<sup>\*\*</sup> Significación en la prueba de Kruskal-Wallis.

significativas entre grupos el día 90, ni entre los días 30 y 90 dentro de un mismo grupo.

#### Formación de granulomas

Todos los grupos parecieron presentar granulomas, que se localizaron en los segmentos 0 y/o 2 (fig. 3). Las mayores intensidades de estas sospechas de granuloma se observaron en los escáneres del grupo SLF. El porcentaje de casos con granulomas obvios en el grupo SLF fue estadísticamente significativo en el segmento 2 el día 30 (50%, p = 0,010) y en el segmento 0 el día 90 (50%, p = 0,018). En los otros grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas.

#### Estudio anatomopatológico

En la tabla 4 se resumen todas las puntuaciones AP, y en la figura 4 se presentan las imágenes AP.

**Tabla 4**  
Evaluaciones de los parámetros histológicos (puntuaciones)

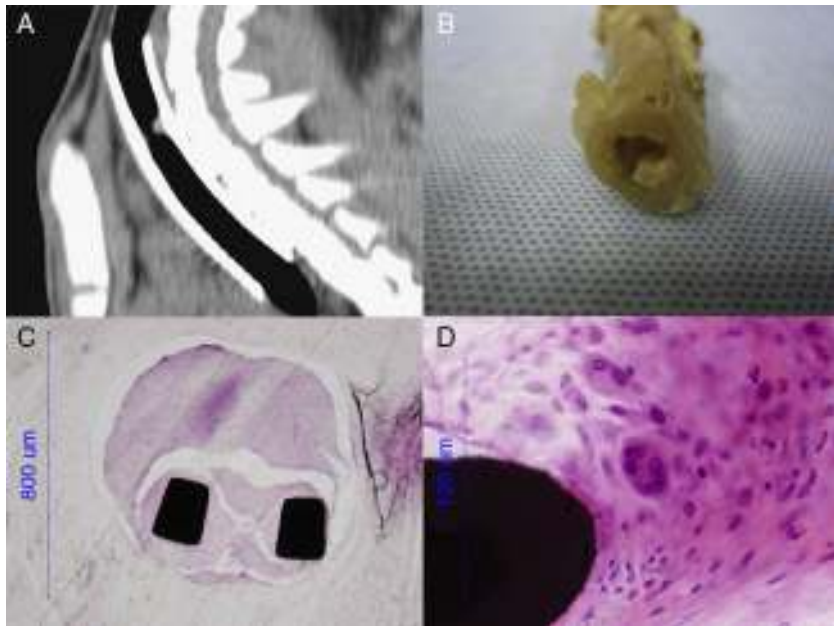
	n	Media ± DE	min	max
<b>Engrosamiento del epitelio (máximo = 15)</b>				
Control	10	0,00 ± 0,00 <sup>a</sup>	0	0
SA	10	5,50 ± 1,77 <sup>b</sup>	3	8
NiTi	10	2,13 ± 2,75 <sup>c</sup>	0	8
SLF	10	3,67 ± 1,21 <sup>c</sup>	2	5
p <sup>a</sup>		< 0,001		
<b>Engrosamiento subepitelial (máximo = 15)</b>				
Control	10	0,10 ± 0,32 <sup>a</sup>	0	1
SA	10	7,56 ± 2,7 <sup>b</sup>	4	11
NiTi	10	2,38 ± 2,83 <sup>ac</sup>	0	7
SLF	10	4,00 ± 3,74 <sup>c</sup>	0	12
p <sup>a</sup>		< 0,001		
<b>Formación de granulomas (máximo = 10)</b>				
Control	10	0,00 ± 0,00 <sup>a</sup>	0	0
SA	10	1,11 ± 0,78 <sup>b</sup>	0	2
NiTi	10	0,25 ± 0,70 <sup>a</sup>	0	2
SLF	10	0,30 ± 0,67 <sup>a</sup>	0	2
p <sup>a</sup>		< 0,001		

Los valores con el mismo superíndice indican ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ellos, según el test de la U Mann-Whitney para valores pareados.

<sup>a</sup> Significación de la prueba de Kruskal-Wallis.

#### Grupo stents de acero

El resultado AP del grupo SA en su conjunto se caracterizó por un engrosamiento de la pared traqueal y una significativa neovascularización. Se observó un aumento de células calciformes y una menor cantidad de células ciliadas. El porcentaje de casos de metaplasia escamosa a lo largo de la tráquea fue estadísticamente más elevado en este grupo (p < 0,001). La formación de granulomas, observados principalmente en los extremos del stent,

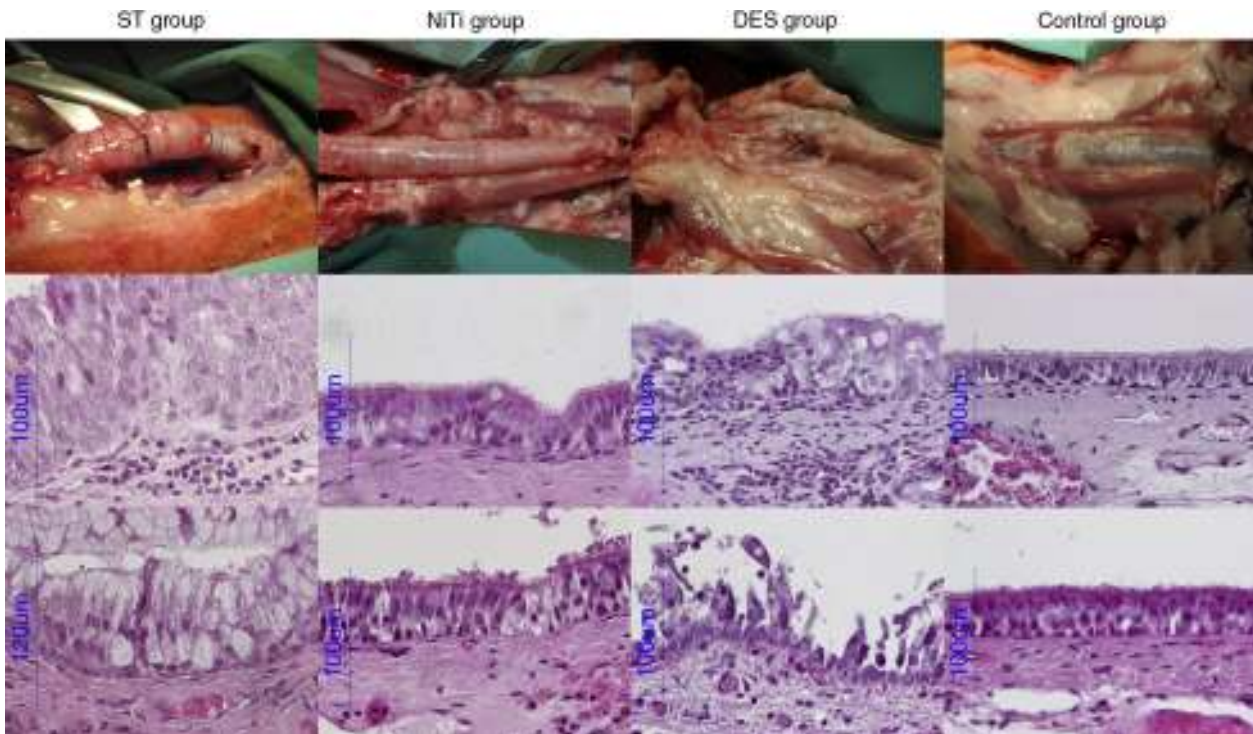


**Figura 3.** Imágenes de una sospecha de granuloma. A) Imagen de TAC, proyección sagital con aspecto de granuloma. B) Visión macroscópica de un granuloma. C) Visión microscópica (10 aumentos) de un granuloma alrededor de la estructura del stent. D) Visión microscópica (60 aumentos) de una célula gigante.

también fue estadísticamente mayor en este grupo (44,4% de los casos). De hecho, este fue el único grupo en que se evidenció más de un granuloma en un mismo segmento (11,1% de los casos). En este grupo también se observó inflamación aguda y crónica, pero solamente la puntuación de inflamación aguda fue estadísticamente mayor respecto a los otros grupos ( $p < 0,001$ ). La frecuencia de formación de neovasos también fue estadísticamente mayor en el grupo SA (entre el 22,2 y el 55,6% de los casos;  $p < 0,001$ ), en comparación con los otros grupos.

#### Grupo stents de nitinol

El stent de nitinol provocó menos casos de engrosamiento epitelial y subepitelial, aparentemente leve y moderado pero no grave. Las proporciones de células caliciformes y ciliadas se mantuvieron en la mayoría de casos, y cuando se detectaron alteraciones, la desproporción fue leve, localizándose principalmente en los extremos del stent. En un 25% de los casos observamos metaplasia escamosa en el segmento 4, aunque no fue estadísticamente significativa. En este grupo se detectaron menos granulomas (12,5 y 10%, en los



**Figura 4.** Imágenes anatomopatológicas de las respuestas traqueales a los stents evaluados. Primera fila: anatomía macroscópica; segunda fila: grosor del epitelio; tercera fila: alteraciones del epitelio. Hematoxilina-eosina, 60 aumentos.

segmentos 4 y D, respectivamente), así como menos inflamación y neovascularización.

#### Grupo stents liberadores de nitinol

Los SLF provocaron la destrucción de la estructura traqueal en 7 animales (70%), observándose el relieve del stent a través de la pared traqueal y adherencias al tejido circundante. El epitelio estaba destruido en un número significativo de casos (40% en el segmento proximal, 60% en el segmento distal y 30% en los segmentos en contacto con el stent). Aunque en el grupo SLF el epitelio no era tan grueso como en el grupo SA, tenía un grosor mayor que en el grupo NiTi y la alteración del epitelio fue estadísticamente mayor debido a su destrucción ( $p < 0,001$ ). En general, la metaplasia escamosa no fue tan importante en el grupo SLF como en el grupo SA, aunque fue significativamente más pronunciada en el segmento central (40% de los casos,  $p = 0,020$ ). En un 10% de casos se detectaron granulomas en el segmento 0, así como en los segmentos 4 y D, con la misma proporción que en el grupo NiTi. La inflamación se componía principalmente de linfocitos e histiocitos, lo que sugirió una respuesta crónica. La neovascularización también fue mayor en el grupo SLF comparado con el grupo NiTi, pero menor que en el grupo SA.

#### Correlación entre la tomografía axial computarizada y los estudios histológicos

En un 68,9% de casos se observó una correlación positiva entre el engrosamiento epitelial (observado en el estudio microscópico) y el grado de estenosis (detectado en la TAC) en el día 90. No obstante, la correlación entre ambas técnicas en la detección de granulomas no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,880$ ).

#### Discusión

El tratamiento de elección de las lesiones sintomáticas de la vía aérea es la resección quirúrgica, pero algunas veces son necesarias otras alternativas terapéuticas, con o sin implantación de stents de silicona. En las lesiones traqueobronquiales en las que no es posible la cirugía, la colocación de un stent constituye una alternativa. El uso de stents metálicos autoexpandibles o expandibles mediante balón se ha generalizado en el tratamiento de las patologías obstructivas o estenóticas de todo el organismo. Cada vez más, muchos médicos implantan stents metálicos expandibles para tratar a pacientes con distintas patologías endobronquiales<sup>13</sup>.

El stent autoexpandible de nitinol ha mostrado los mejores resultados tanto en las lesiones benignas del árbol traqueobronquial como en las malignas<sup>14,15</sup>. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos ni se dispone de series de un tamaño suficiente como para demostrar fehacientemente dichos resultados. En nuestro estudio comparamos stents de 2 tipos distintos de metal (acero y aleación de nitinol) y, dados los resultados favorables de los stents SLF en otras localizaciones anatómicas, se incorporó también un tercer tipo de stent de nitinol recubierto con paclitaxel.

La tráquea del conejo es muy reactiva, por lo que elegimos esta especie para evaluar las respuestas de la pared traqueal a los stents metálicos<sup>16</sup>. Además, en este modelo animal la implantación percutánea de stents es un procedimiento fácil, rápido y efectivo. Los 5 segmentos distintos que se analizaron en cada muestra resultaron útiles para evaluar la reactividad de la tráquea en su conjunto y de las áreas de estenosis.

Los stents de acero fueron los primeros en utilizarse en el árbol traqueobronquial, y los resultados iniciales fueron favorables, pero enseguida aparecieron sus inconvenientes<sup>3,17,18</sup>. En el estudio de De Gregorio et al.<sup>19</sup>, 3 de cada 4 stents de acero que se utilizaron para tratar lesiones benignas de la tráquea tuvieron que ser retirados al cabo de un año de su implantación. En nuestro estudio

corroboramos estos resultados. De hecho, la mortalidad más alta fue la del grupo al que se implantaron stents de acero (80%), y se debió a estenosis y a infecciones. La respuesta a la presencia de un cuerpo extraño y la acumulación de mucosidad incrementó las posibilidades de infección. En las necropsias se evidenció neumonía, y como agente causal se aisló *Pasteurella multocida*, que había proliferado a causa de las condiciones deficientes de la vía aérea de los animales tras la implantación del stent. En el estudio mediante TAC, la estenosis traqueal y los granulomas fueron más significativos en el grupo SA que en el grupo NiTi, como era de esperar.

Los stents autoexpandibles de nitinol no recubiertos mostraron el mejor comportamiento, tanto en lesiones estenóticas benignas como malignas del árbol traqueobronquial. Algunos autores han comunicado resultados aceptables con este tipo de stent<sup>8,20-22</sup>. Nuestro estudio también demuestra un menor índice de lesiones epiteliales y granulomas en las tráqueas tratadas con stents de nitinol no recubiertos.

La principal causa de reestenosis tras la implantación del stent es el engrosamiento traqueal debido a la formación de granulomas<sup>23,24</sup>. Nuestra hipótesis inicial era que el SLF liberador de paclitaxel mejoraría los resultados al reducir la reacción epitelial. Sin embargo, de acuerdo con el estudio con TAC, el 50% de los casos de SLF habían desarrollado granulomas en el segmento central del stent en el día 30 ( $p = 0,010$ ) y en el segmento 0 el día 90 ( $p = 0,018$ ). En este grupo también se observó una destrucción epitelial relevante. Estos resultados son comparables a los del estudio *in vitro* de Arellano et al.<sup>25</sup>, en el que los SLF provocaron una destrucción celular rápida y notable en los cultivos de fibroblastos.

Se han efectuado pocos estudios con stents SLF para el tratamiento de estenosis de las vías aéreas. Se ha informado del efecto positivo de un stent bioabsorbible liberador de mitomicina C, implantado en la tráquea de conejos, que se comparó con otros 4 tipos de stents<sup>26</sup>. Algunos autores han usado también stents liberadores de paclitaxel para el tratamiento de pacientes con enfisema, con el fin de mantener la permeabilidad de la vía aérea<sup>27-30</sup>. Aunque inicialmente los resultados fueron prometedores, la mejoría solo fue temporal. A excepción de los stents para el bypass de las vías aéreas en el enfisema, los SLF no están indicados clínicamente como prótesis de la vía aérea y los estudios futuros deberán abordar sus problemas, como el modo de evitar los granulomas, reducir la colonización del stent por bacterias y hongos, etc.

Los resultados de nuestro estudio comparativo coincidieron con los resultados publicados de stents de acero y de nitinol no recubiertos, pero en el grupo SLF los hallazgos fueron sorprendentemente negativos. Los SLF provocaron graves alteraciones en todas las capas de la pared traqueal, llegando incluso a afectar al cartílago. Para explicar estos hallazgos hemos postulado la hipótesis de que las condiciones de un SLF difieren según su localización. También es importante que la dosis del fármaco sea la correcta para evitar lesionar los tejidos<sup>31</sup>. En otro estudio, las concentraciones elevadas de paclitaxel se asociaron a una peor respuesta en la vía biliar<sup>32</sup>. El conducto biliar y la pared traqueal tienen estructuras histológicas diferentes respecto a las de los vasos sanguíneos, que es el lugar en que los SLF han demostrado ser más efectivos. Por otro lado, el flujo sanguíneo produce un efecto continuo de lavado del fármaco en los vasos, que no está presente en otras localizaciones, lo que podría explicar por qué en nuestro estudio se produjo una sobredosis de paclitaxel en la vía aérea. Las fuerzas radiales que los stents ejercen en la luz de las vías aéreas contra la pared de estas también son un detalle importante en este modelo, pero hay que tener en cuenta que el diseño y el tamaño de los SLF y los stents de NiTi son iguales, por lo que las diferencias son debidas al fármaco.

La limitación principal de este estudio es que se llevó a cabo en animales de laboratorio. La anatomía y la reactividad traqueal en el conejo son similares, pero no idénticas, a las de los humanos. Además, debido al pequeño tamaño, utilizamos stents comercializados

para uso vascular, que tienen una concentración fija de fármaco. Los datos del grupo SA del día 90 probablemente no son representativos, debido a la elevada mortalidad previa a ese día (80%).

En conclusión, nuestro estudio confirma los efectos previamente descritos de los stents de acero, que ya habían provocado granulomas y un grado significativo de estenosis. Los stents de nitinol fueron los que menos reacción provocaron de entre todos los evaluados. Los SLF causaron lesiones significativas, con destrucción de todas las capas de la tráquea, lo cual posiblemente estuvo relacionado con la dosis del fármaco.

### Financiación

Este estudio fue financiado gracias a una beca de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (número PI081424).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

El garante de este estudio es Miguel Ángel de Gregorio, Investigador Principal del Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión (GITMI) de la Universidad de Zaragoza.

### Bibliografía

- Delgado Pecellin I, Gonzalez Valencia JP, Machuca Contreras M, Pineda Mantecón M. Clinic, diagnosis and treatment of tracheal stenosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:443–8.
- Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: Laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J*. 2006;27:1258–71.
- Saito Y, Imamura H. Airway stenting. *Surg Today*. 2005;35:265–70.
- Shin JH. Interventional management of tracheobronchial strictures. *World J Radiol*. 2010;2:323–8.
- Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Airway stents. *Clin Chest Med*. 2010;31:141–50.
- Food and Drug Administration (FDA) public health notification: Complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders, 2005 [consultado 22 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153009.htm>
- Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: Long-term outcomes analysis. *Chest*. 2003;124:1993–9.
- Husain SA, Finch D, Ahmed M, Morgan A, Hetzel MR. Long-term follow-up of ultraflex metallic stents in benign and malignant central airway obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1251–6.
- 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;8:6:46.
- Weinberg M, Sandbank J, Flumenblit Y, Klin B, Vinograd I. Tracheal reaction to three different intraluminal stents in an animal model of tracheomalacia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005;15:333–7.
- Seo JB, Kang SH, Hur SH, Park KW, Youn TJ, Park JS, et al. Randomized trial comparing the efficacy between different types of paclitaxel-eluting stents: The comparison of Efficacy between COroflex PLEASE AND Taxus stent (ECO-PLEASANT) randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2013;165:733–43.
- Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderk A, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2012;19:571–80.
- Madden BP, Loke TK, Sheth AC. Do expandable metallic airway stents have a role in the management of patients with benign tracheobronchial disease? *Ann Thorac Surg*. 2006;82:274–8.
- Gaafar AH, Shaaban AY, Elhadidi MS. The use of metallic expandable tracheal stents in the management of inoperable malignant tracheal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:247–253.
- Sesterhenn AM, Wagner HJ, Alfke H, Werner JA, Lippert BM. Treatment of benign tracheal stenosis utilizing self-expanding nitinol stents. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004;27:355–60.
- Luo X, Liu Y, Zhang Z, Tao R, Liu Y, He A, et al. Long-term functional reconstruction of segmental tracheal defect by pedicled tissue-engineered trachea in rabbits. *Biomaterials*. 2013;34:3336–44.
- Rafanan AL, Mehta AC. Stenting of the tracheobronchial tree. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:395–408.
- Chan AL, Juarez MM, Allen RP, Albertson TE. Do airway metallic stents for benign lesions confer too costly a benefit? *BMC Pulm Med*. 2008;18:7.
- 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;33:509–14.
- McGrath EE, Warriner D, Anderson P. The insertion of self expanding metal stents with flexible bronchoscopy under sedation for malignant tracheobronchial stenosis: A single-center retrospective analysis. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:43–8.
- Thornton RH, Gordon RL, Kerlan RK, LaBerge JM, Wilson MW, Wolanske KA, et al. Outcomes of tracheobronchial stent placement for benign disease. *Radiology*. 2006;240:273–82.
- Xu X, Li D, Zhao S, Liu X, Feng Z, Ding H. Treatment of congenital tracheal stenosis by balloon-expandable metallic stents in paediatric intensive care unit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:548–50.
- Eom JS, Kim H, Jeon K, Um SW, Koh WJ, Suh GY, et al. Tracheal wall thickening is associated with the granulation tissue formation around silicone stents in patients with post-tuberculosis tracheal stenosis. *Yonsei Med J*. 2013;54:949–56.
- Chung FT, Lin SM, Chou CL, Chen HC, Liu CY, Yu CT, et al. Factors leading to obstructive granulation tissue formation after ultraflex stenting in benign tracheal narrowing. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58:102–7.
- Arellano Orden E, Montes Worboys A, Sáenz Coronilla FJ, Serrano Casorran C, Rodríguez Panadero F. Interacciones entre stents metálicos desnudos y liberadores de droga con fibroblastos respiratorios co-cultivados in vitro. *Rev Esp Patol Torac*. 2013;25:235–47.
- Zhu GH, Ng AH, Venkatraman SS, Boey FY, Wee AL, Trasti SL, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope*. 2011;121:2234–9.
- 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;131:60–4.
- 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;134:974–81.
- Choong CK, Cardoso PF, Sybrecht GW, Cooper JD. Airway bypass treatment of severe homogeneous emphysema: Taking advantage of collateral ventilation. *Thorac Surg Clin*. 2009;19:239–45.
- 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;11:1.
- 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;69:1140–7.
- 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;61:296–301.