



Original

Stent traqueal biodegradable de polidioxanona. Estudio de la reactividad en conejo

Sergio Rodríguez-Zapater^a, Carolina Serrano-Casorran^{a,b,*}, José A. Guirola^{a,c}, Sandra Lopez-Minguez^a, Cristina Bonastre^{a,b} y Miguel A. de Gregorio^{a,c}

^a GITMI, Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión, Universidad de Zaragoza. DGA Gobierno de Aragón, Zaragoza, España

^b Departamento de Patología Animal, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^c Unidad de Radiología Intervencionista, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2020

Aceptado el 17 de febrero de 2020

On-line el 27 de marzo de 2020

Palabras clave:

Stents

Biodegradable

Polidioxanona

Estenosis traqueal

Obstrucción de la vía aérea

Modelo animal

R E S U M E N

Introducción: El objetivo de este estudio es evaluar la reactividad traqueal inducida por un *stent* traqueal biodegradable de polidioxanona.

Material y métodos: Veintidós conejos se dividieron en 3 grupos con diferentes tiempos de supervivencia (30, 60 y 90 días postimplantación). Se implantó un *stent* biodegradable en cada animal, excepto en uno de cada grupo (control negativo). La implantación se realizó a través de una pequeña traqueotomía y bajo control fluoroscópico. Al finalizar los tiempos de supervivencia programados se realizaron estudios de TC y anatomopatológicos.

Resultados: Ningún animal murió durante el procedimiento ni en el seguimiento. El *stent* había desaparecido en el 100% de los casos a los 90 días, en el 50% a los 60 días y en ninguno a los 30 días.

En los estudios de TC se observó un grosor de la pared traqueal mayor a los 30 que a los 60 y 90 días ($1,60 \pm 0,41$ mm en la parte central del *stent* frente a $1,11 \pm 0,18$ y $0,94 \pm 0,11$; $p=0,007$). En el estudio anatomopatológico no se encontraron granulomas. A los 30 días se observaba cierto grado de alteración histológica, la cual se reduce a los 60 y 90 días. También se encuentran las diferencias, tanto en las TC como en la histología, entre animales con el *stent* presente y animales con el *stent* degradado.

Conclusiones: Los *stents* de polidioxanona producen una leve reacción traqueal que revierte con la degradación. El uso de estos *stents* biodegradables en la patología traqueal benigna es prometedor.

© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Reactivity Study of a Biodegradable Polydioxanone Tracheal Stent in a Rabbit Model

A B S T R A C T

Keywords:

Biodegradable stents

Polydioxanone

Tracheal stenosis

Airway obstruction

Animal model

Introduction: The objective of this study was to evaluate tracheal reactivity induced by a biodegradable polydioxanone tracheal stent.

Materials and methods: Twenty-two rabbits were divided into 3 groups assigned to different survival times (30, 60 and 90 days post-implantation). A biodegradable stent was implanted in each animal, except for 1 of each group (negative control). Implantation was performed through a small tracheotomy under fluoroscopic control. CT and histopathological studies were scheduled at the end of survival times.

Results: No animal died during the procedure or follow-up. The stent had disappeared in 100% of the cases at 90 days, in 50% at 60 days, and in none at 30 days.

CT studies revealed a greater tracheal wall thickness at 30 days than at 60 and 90 days (1.60 ± 0.41 mm in the central part of the stent versus 1.11 ± 0.18 and 0.94 ± 0.11 ; $P=.007$, respectively). No granulomas were observed on histopathology. Some degree of histological changes were noted at 30 days, which had reduced at 60 and 90 days. Differences were also found in both CT and histology between animals in which the stent was present and animals in which it had degraded.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolina.serrano@unizar.es (C. Serrano-Casorran).

Conclusions: Polydioxanone stents produce a mild reaction that reverts with tracheal degradation. The use of these biodegradable stents in benign tracheal disease is promising.

© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las estenosis traqueobronquiales benignas (ETBB) suponen una disminución del calibre de la tráquea o de los bronquios principales; pueden producir alteraciones del flujo aéreo y conllevan siempre una grave comorbilidad respiratoria. Pueden ser congénitas o adquiridas. La adquirida más frecuente es la secundaria a la intubación endotraqueal, pudiendo existir otros orígenes, como inflamatorios, infecciosos, traumáticos e iatrogénico¹. El tratamiento clásico ha sido la cirugía, actualmente considerada por muchos cirujanos como la terapia de elección^{2,3}. En los últimos años han surgido tratamientos endoscópicos con resultados controvertidos, tales como traqueoplastia y broncoplastia con balón, láser, crioterapia, electrocauterio, terapia fotodinámica y tratamientos locales con fármacos (corticoides, 5-fluorouracilo y mitomicina C)³⁻⁶. La alternativa al tratamiento quirúrgico ha sido la colocación de *stents* de diversa construcción y morfología.

Los *stents* de silicona⁷, muy utilizados hasta la actualidad, presentan problemas de migración y acumulación de moco con sobrecrecimiento bacteriano⁸. Además, requieren broncoscopia rígida con anestesia general para su implantación^{8,9}. Los *stents* metálicos autoexpandibles (SMA) producen una mejoría inmediata de los síntomas^{8,10-12}, con grandes ventajas a corto plazo: fácil implantación mediante endoscopia flexible o bajo guía fluoroscópica sin necesidad de anestesia general y una gran luz en relación con su diámetro^{8,9,12}. Sin embargo, estos *stents* presentan importantes complicaciones a largo plazo y su retirada siempre es complicada y peligrosa^{8,10,13,14}. Debido a estas complicaciones, la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense advirtió en contra de su uso en la patología benigna¹⁵.

Con el fin de solventar algunas de las desventajas de los SMA descubiertos, se han desarrollado *stents* metálicos autoexpandibles cubiertos (SMAC) de un polímero. Estos presentan las ventajas de los SMA, pudiendo ser extraídos, pero también tienen problemas de sobreinfección^{14,16,17}.

Los *stents* biodegradables comienzan a ser utilizados en todos los territorios anatómicos bajo el concepto de que actúen mientras son necesarios y desaparezcan después. Estos *stents* están contruidos con metales corrosibles o polímeros biodegradables^{18,19}, siendo la polidioxanona uno de los polímeros más usados por su largo tiempo de degradación²⁰.

El objetivo de esta publicación es estudiar la reactividad traqueal a un *stent* biodegradable de polidioxanona (SBP) en animal de experimentación sano, realizando un seguimiento clínico, mediante estudio de imagen y anatomopatológico.

Material y métodos

Se trata de un estudio experimental realizado con la aprobación del Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza y siguiendo la declaración de la iniciativa ARRIVE. El cuidado y el uso de los animales se realizaron de acuerdo con la Política Española de Protección Animal RD 53/2013, que cumple con la Directiva de la Unión Europea 2010/63 sobre la protección de animales utilizados con fines experimentales y otros fines científicos.

Sujetos de estudio

En el estudio se incluyeron 22 conejos (*Oryctolagus cuniculus*) sanos, hembras adultas de raza neozelandesa ($4,61 \pm 0,52$ kg). Los animales eran alimentados *ad libitum* con un pienso estándar y alojados en jaulas individuales con suelo de rejilla destinadas a la especie, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h.

Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos con diferentes tiempos de supervivencia (fig. 1). A todos los animales de cada grupo se les implantó un SBP, excepto en uno en cada grupo, que actuó de control negativo.

Stent

Se estudió un SBP (ELLA-CS sro, República Checa). El *stent* está contruido con un único filamento de polidioxanona de 3,5 EP tejido. Las medidas de los *stents* fueron 8×30 mm, tenían forma cilíndrica y presentaban una marca radiopaca (MR) de oro en cada extremo. Los *stents* eran autoexpandibles y eran suministrados fuera del sistema liberador, por lo que debían cargarse en el mismo inmediatamente antes de la implantación. La polidioxanona es un polímero biodegradable empleado desde los años ochenta en suturas y otras prótesis. Se considera que ocasiona poca reacción tisular y es no antigénico ni pirógeno. Es un poliéster que se degrada por hidrólisis (se acelera en medio ácido), resultando en productos de degradación que pueden ser eliminados por la orina o metabolizados en el ciclo del ácido cítrico. Como sutura tiene un tiempo de absorción de 182-238 días^{21,22}.

Procedimiento

Previamente al procedimiento se hizo un examen clínico de los animales. La implantación se realizó bajo anestesia general, administrándose una combinación de medetomidina (Sedator®, Eurovet Animal Health, Países Bajos) (0,5 mg/kg) y ketamina (Imalgene 1000®, Merial, España) (25 mg/kg) por vía intramuscular. Los animales se mantuvieron oxigenados mediante una mascarilla laríngea y el mantenimiento anestésico se realizó mediante inyecciones intramusculares de ketamina (0,5 mg/kg) cada 20 min, siendo monitorizados durante todo el procedimiento.

Con el fin de poder mantener la mascarilla laríngea para controlar la vía aérea, oxigenando y ventilando a los animales durante todo el procedimiento, las implantaciones se realizaron a través de una mini traqueostomía y bajo control fluoroscópico. En cada intervención el animal se posicionó en decúbito supino con el cuello en hiperextensión. Se realizó una pequeña incisión en el cuello y se disecaron los tejidos hasta visualizar la tráquea. Se puncionó la tráquea a nivel inmediatamente caudal al cricoides entre dos anillos traqueales con un trocar plástico periférico de 18 G (Introcan® B. Braun, Alemania). A través de la vaina plástica del trocar se administraron 0,15 ml de lidocaína 5% (B. Braun, Barcelona, España). Bajo guía fluoroscópica se avanzó una guía teflonada de 0,035" y punta en J (Starter™ Guidewire, Boston Scientific, Irlanda) impregnada en lidocaína. El acceso se dilató con un dilatador 12 Fr (12 F dilatador Cook Medical, min). El sistema liberador con el *stent* cargado (11,8 Fr) se avanzó sobre la guía y se liberó el *stent* al menos 1 cm craneal a la carina. La liberación se realizó bajo guía fluoroscópica visualizando las marcas radiopacas. En los animales control

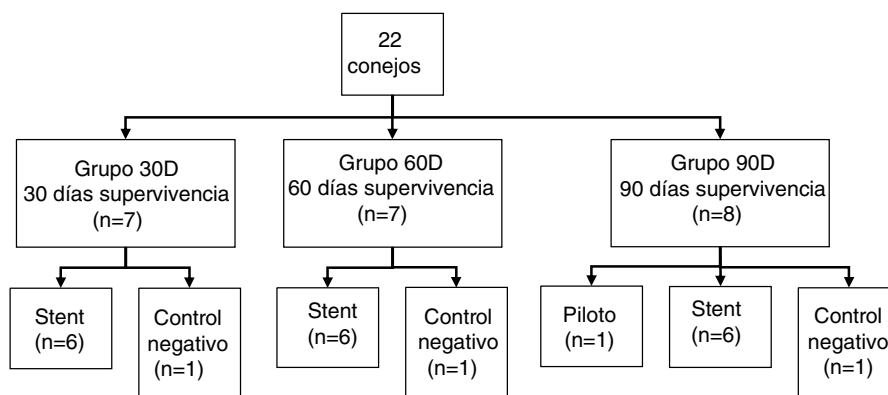


Figura 1. Distribución de los animales en los grupos de estudio.

se realizó el mismo procedimiento, pero empleando un liberador vacío.

Antes del procedimiento se administraron 50 mg/kg de oxitetraciclina (Terramicina LA, Pfizer, Madrid, España) como cobertura antibiótica y 0,2 mg/kg de meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim, Alemania) como analgesia posquirúrgica.

Seguimiento clínico

Se definió éxito técnico cuando pudo realizarse el procedimiento sin complicaciones.

Tras la implantación se realizó un seguimiento clínico de los animales durante el periodo de supervivencia predefinido (30, 60 y 90 días en función del grupo) en el que se evaluó la condición física y la presencia de síntomas respiratorios. Se consideró éxito clínico cuando los animales sobrevivieron el tiempo programado y no apareció sintomatología que requiriera de terapia adicional.

Estudio de tomografía computarizada

Finalizado el tiempo de supervivencia programado, se realizaron estudios de TC (GE Healthcare Brivo™ CT325 16 slice) bajo sedación en todos los animales (en el piloto se realizó una TC a los 30 y 90 días). En los estudios el grosor de corte fue de 1 mm con separación entre cortes de 0,5 mm y se realizaron reconstrucciones multiplanares.

Para facilitar el estudio de las imágenes se dividió la tráquea en 5 secciones, según se muestra en la figura 2. Cuando hubo degradación del stent, se estimó su posición de acuerdo con su ubicación en la fluoroscopia realizada en la implantación.

Se evaluó la presencia de MR y de imágenes compatibles con granulomas; además se midió el grosor de la pared traqueal.

Estudio anatomopatológico

Después del estudio de TC y aun bajo sedación, los animales fueron sacrificados con pentobarbital sódico (Dolethal®, Vétoquinol, Francia) por vía intravenosa. Se extrajeron las tráqueas para su estudio macroscópico y microscópico.

Las muestras obtenidas se fijaron en formol al 10%, se incluyeron en parafina, se cortaron y tiñeron con hematoxilina-eosina. Las tráqueas se dividieron en 3 porciones (craneal, medial y caudal) para su estudio anatomopatológico. El grado de alteración se evaluó mediante el sistema de puntuación mostrado en la tabla 1²³.

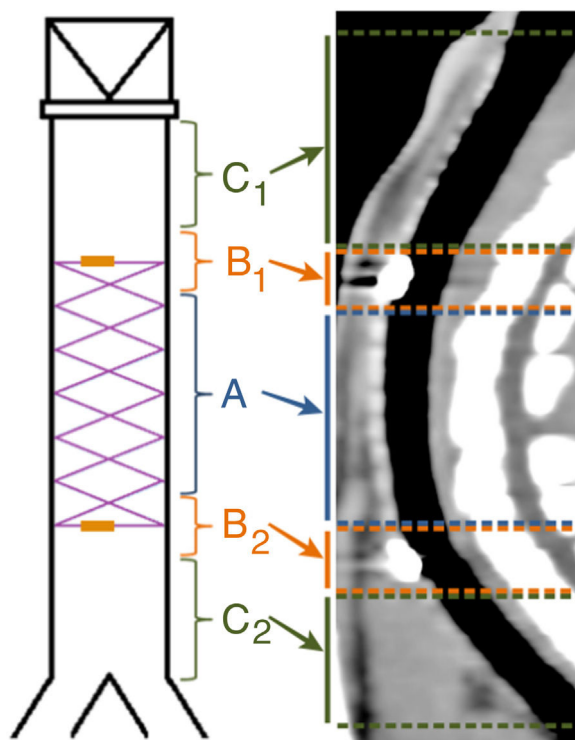


Figura 2. División de la tráquea para su estudio en TC.

Análisis estadístico

Todos los datos y análisis estadísticos fueron procesados usando SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Macintosh, version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.). Se estableció un error de 0,05. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y las cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon usando la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher. Antes de las comparaciones, se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas usando el test de Shapiro-Wilk. Si los datos seguían una distribución normal, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes (2 medias) o el análisis de varianza, ANOVA (más de 2 medias). Para las distribuciones no normales se empleó la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Para las muestras pareadas se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Tabla 1
Sistema de puntuación para evaluar la alteración epitelial en el estudio anatomopatológico

Parámetro	Clasificación	Puntos
Engrosamiento epitelial	Sin engrosamiento ($\leq 50 \mu\text{m}$)	0
	Engrosamiento ligero ($> 50-100 \mu\text{m}$)	1
	Engrosamiento moderado ($> 100-150 \mu\text{m}$)	2
	Engrosamiento severo ($> 150 \mu\text{m}$)	3
	No valorable (epitelio destruido)	—
Engrosamiento subepitelial	Sin engrosamiento ($\leq 400 \mu\text{m}$)	0
	Engrosamiento ligero ($> 400-600 \mu\text{m}$)	1
	Engrosamiento moderado ($> 600-800 \mu\text{m}$)	2
	Engrosamiento severo ($> 800 \mu\text{m}$)	3
Alteración epitelial	Sin alteración (30% células caliciformes y 70% células ciliadas)	0
	Alteración ligera (30-50% células caliciformes y 70-50% células ciliadas)	1
	Alteración moderada (50-70% células caliciformes y 30-50% células ciliadas)	2
	Alteración severa ($> 70\%$ células caliciformes y $< 30\%$ células ciliadas)	3
	Epitelio destruido	4
Metaplasia escamosa	Ausencia de focos de metaplasia escamosa	0
	Presencia de focos de metaplasia escamosa	1
Neovascularización	Sin alteración de la cantidad (< 5 vasos/campo)	0
	Ligero aumento de la cantidad (5-15 vasos/campo)	1
	Grave aumento de la cantidad (> 15 vasos/campo)	2
Inflamación aguda (neutrófilos)	Sin inflamación aguda	0
	Inflamación aguda ligera (1-10 focos inflamatorios)	1
	Inflamación aguda moderada (> 10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración)	2
	Inflamación aguda severa (inflamación generalizada a elevada concentración)	3
Inflamación crónica (linfocitos e histiocitos)	Sin inflamación crónica	0
	Inflamación crónica ligera (1-10 focos inflamatorios)	1
	Inflamación crónica moderada (> 10 focos inflamatorios o generalizada a baja concentración)	2
	Inflamación crónica severa (inflamación generalizada a elevada concentración)	3
Presencia de granuloma	Sin formación de granuloma	0
	Presencia de granuloma aislado	1
	Presencia de más de un granuloma	2
Puntuación máxima		21

Resultados

El éxito técnico y clínico fue del 100%. Durante el seguimiento clínico el estado de salud de los animales fue bueno, sin que se observaran síntomas respiratorios significativos.

Estudio de TC

Las MR estaban presentes en todos los animales implantados a los que se les realizó la TC a los 30 días postimplantación ($n = 7$); estaban presentes en el 50% ($n = 3$) de los animales del grupo D60, habiendo desaparecido en el 50% ($n = 3$) restante; en el grupo D90 las MR habían desaparecido en el 100% de los animales ($n = 7$) ($p < 0,001$; V de Cramer: 0,837) (fig. 3).

No se observó migración del *stent* en ninguna de las TC en las cuales las MR estaban presentes. En las TC en las que las MR no se observaron en la tráquea, tampoco se observaron en el pulmón. En 7 TC (30,4%) se hallaron imágenes compatibles con granulomas, conservándose la permeabilidad traqueal en todos los animales. La localización de los posibles granulomas fue: A ($n = 1$), B1 ($n = 3$) y C1 ($n = 3$). En el área C1 se observaron diferencias significativas ($p = 0,038$; Phi: 0,509) en el grosor de la pared traqueal en función de si había presencia ($1,37 \pm 0,30$ mm) o ausencia ($1,02 \pm 0,13$ mm) de posibles granulomas. No se encontraron diferencias significativas entre controles y animales implantados en ninguno de los parámetros estudiados. Los resultados del grosor de la pared traqueal se muestran en la figura 4.

Estudio anatomopatológico

En todos los casos en los que las MR estaban presentes en la TC se confirmó la presencia del *stent* en el estudio de la pieza macroscópica, mientras que en aquellos casos en los que no lo estaban no se encontraron restos del *stent* en la pieza anatómica.

En el estudio histológico no se encontraron granulomas que confirmasen las imágenes observadas en TC. En ningún caso en que el *stent* aún estaba presente se evidenció una reepitelización del mismo, observándose únicamente impresiones de los filamentos en el epitelio o invaginaciones del mismo sobre los filamentos sin llegar a cubrirlos por completo.

En los animales implantados se encontraron diferencias significativas ($p = 0,28$) en el grado de alteración histológica entre las puntuaciones de la zona A ($4,56 \pm 2,23$ puntos) y las de la zona C1 ($5,22 \pm 2,60$ puntos), no observándose diferencias significativas con la zona C2 ($4,56 \pm 2,31$ puntos).

Las puntuaciones totales se muestran en la figura 5 y las imágenes, en la figura 6.

Evolución temporal

El estudio evolutivo a 30, 60 y 90 días mostró cambios histológicos en los animales implantados. Se observó que en general, con el paso del tiempo, se produjo un ligero aumento del grosor del epitelio, un cambio en las poblaciones celulares del epitelio con un aumento del número de células caliciformes y una disminución de células ciliadas, si bien los cilios en general aparecen conservados. Además, presencia de focos inflamatorios tanto crónicos como agudos, aunque en estos últimos las diferencias no son significativas respecto al grupo control.

En los grupos sacrificados a los 30 y 60 días postimplantación se observó un ligero aumento del espesor subepitelial, sin existir diferencias significativas entre grupos. En los casos en que el grosor subepitelial era menor de $400 \mu\text{m}$ (menor al de los animales control), el tejido conjuntivo aparecía más denso.

Los focos de metaplasia escamosa observados aparecen como pequeños focos rodeados por epitelio normal. Las puntuaciones obtenidas en los parámetros metaplasia escamosa y neovascularización alcanzan su máximo en el grupo D30, son más reducidas

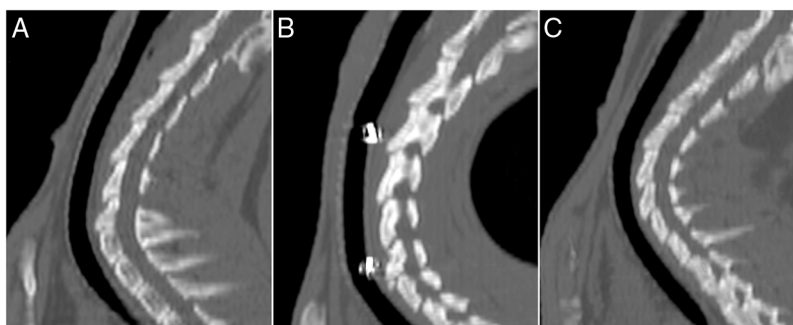


Figura 3. Imágenes de TC, reconstrucciones sagitales. A) Control. B) D30 (*stent* sin degradar). C) D90 (*stent* degradado).

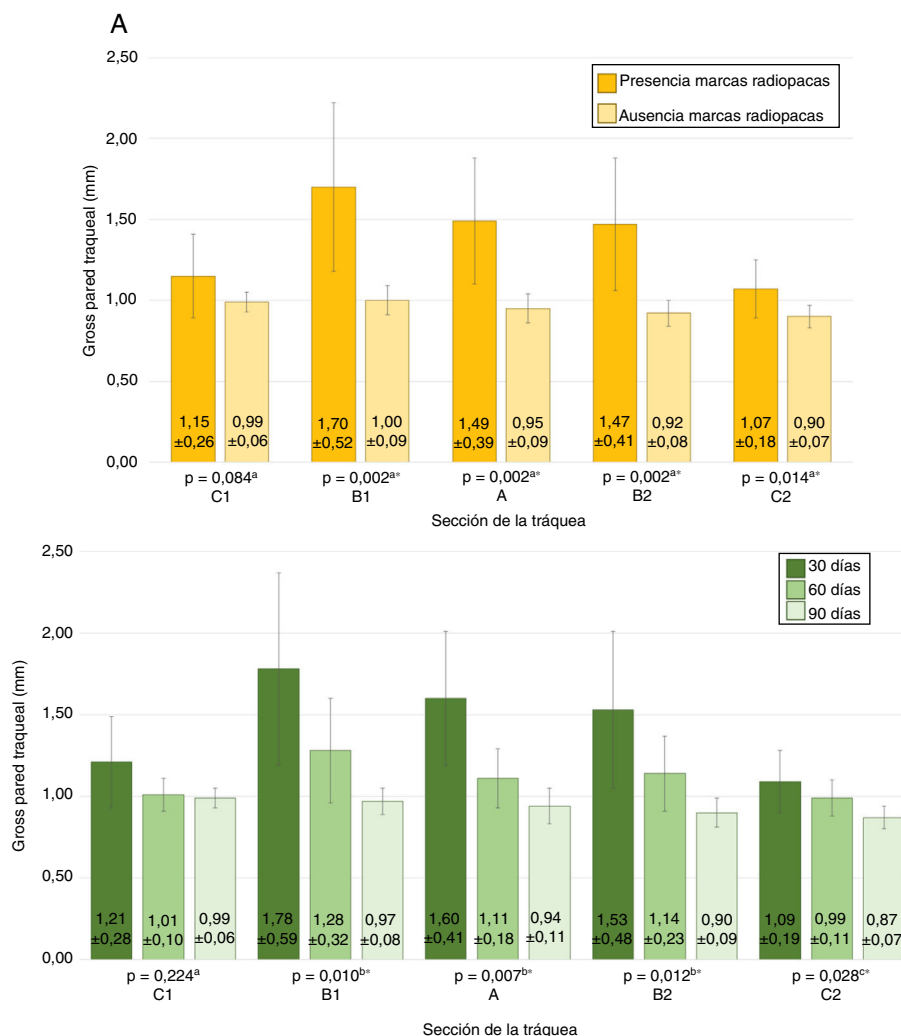


Figura 4. Grosores de la pared traqueal en el estudio de TC. Gráfica A: medidas según presencia o ausencia de MR. Gráfica B: medidas según tiempo posimplantación.

^a Significación de la prueba t de Student.

^b Significación de la prueba Kruskal-Wallis.

^c Significación de ANOVA.

sin ser significativamente diferentes en el grupo D60, y en el grupo D90 no se observan focos de metaplasia escamosa ni de neovascularización. Existen diferencias significativas entre las puntuaciones de los grupos D30 y D90 tanto en el parámetro metaplasia escamosa ($p=0,001$) como en el parámetro neovascularización ($p=0,006$).

Considerando la suma de la puntuación de todos los parámetros se observa una disminución de las puntuaciones a lo largo del tiempo, siendo la media de las puntuaciones del grupo D90

significativamente diferente de las del grupo D30 ($p=0,003$) y del grupo D60 ($p=0,003$).

Evolución de la degradación

Desde la perspectiva de la degradación se encontraron dos situaciones: la completa degradación del *stent* y la persistencia de este. Se observaron diferencias significativas en las medias de las puntuaciones totales entre los casos en que el *stent* aún estaba presente

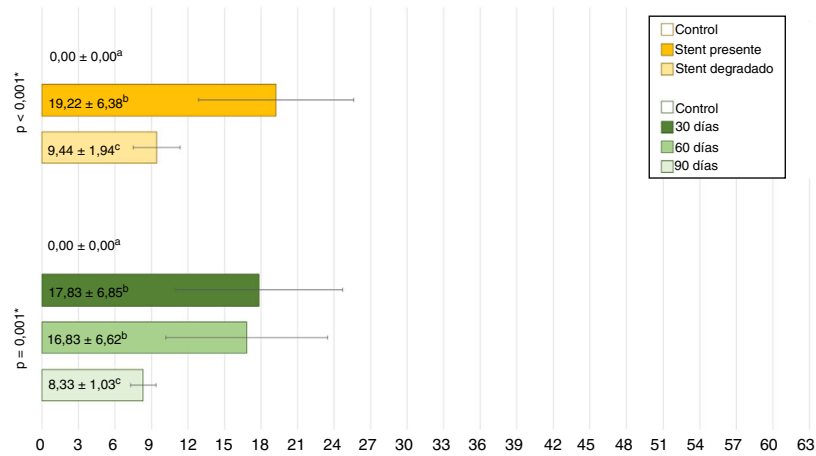


Figura 5. Puntuaciones medias totales de los estudios anatomopatológicos. Colores amarillos: puntuaciones según *stent* presente o degradado. Colores verdes: puntuaciones según tiempo postimplantación.

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

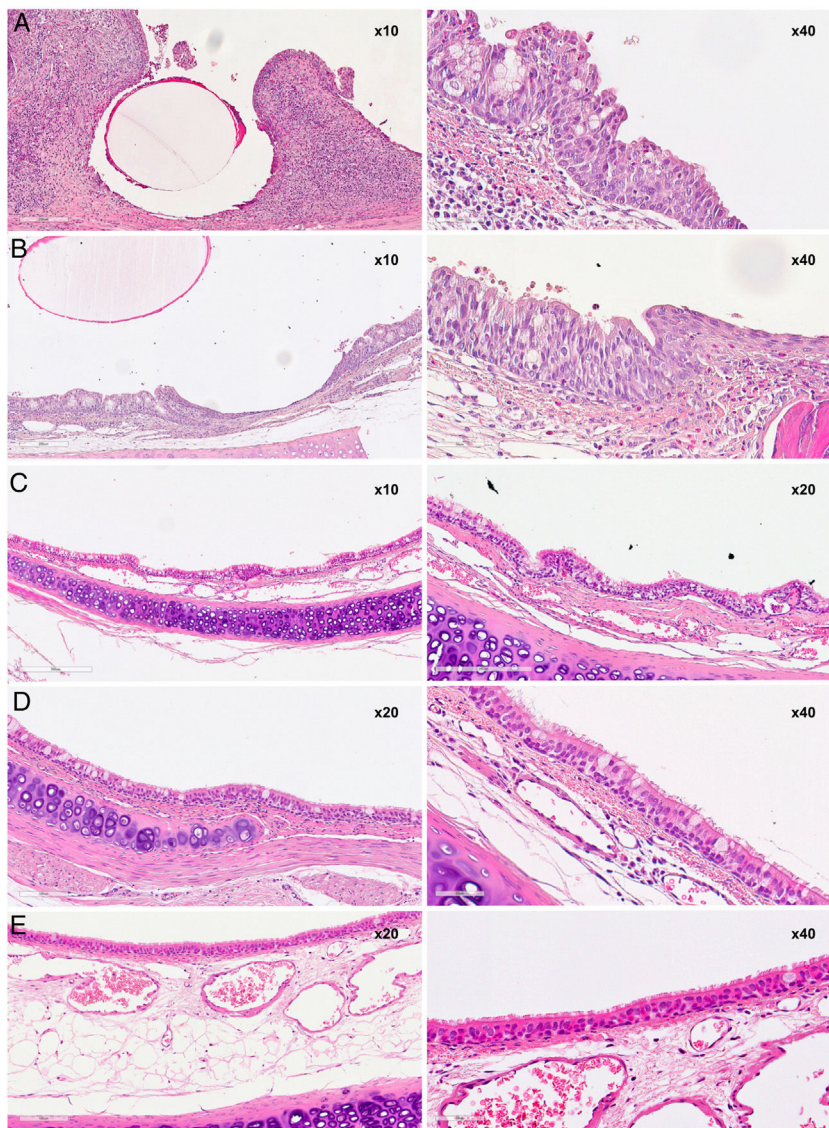


Figura 6. Imágenes de anatomía patológica. A) Grupo 30D. B) Grupo 60D (*stent* sin degradar). C) Grupo 60D (*stent* degradado). D) Grupo 90D. E) Grupo control.

y aquellos en los que ya se había degradado ($p=0,001$). El recuento de las puntuaciones en los parámetros espesor subepitelial, metaplasia escamosa, neovascularización e inflamación aguda fue de 0 en todos los animales en los que el *stent* se había degradado, mientras que en los animales en los que el *stent* todavía estaba presente el espesor subepitelial estaba aumentado en 6 de 9 animales (66,67%), existiendo diferencias significativas con el grupo degradado ($p=0,004$). Además, en los animales en los que el *stent* no se había degradado aparecían focos de metaplasia escamosa en el 100% de ellos ($p<0,001$), focos de neovascularización en 8 de 9 animales (88,89%; $p<0,001$) y focos de inflamación aguda en 7 de 9 individuos (77,78%; $p=0,002$).

Discusión

El tratamiento de las ETBB constituye un auténtico reto. En los casos donde la cirugía está contraindicada o no se puede realizar por otro motivo, los SMA no cubiertos consiguen una rápida y significativa mejoría clínica^{8,10-12}. Sin embargo, su uso está relacionado con importantes complicaciones a largo plazo, problema que se agrava por la dificultad en su retirada debido a que quedan integrados en el epitelio^{8,10,13,14}. Los SMAC permiten su retirada, pero tienen problemas relacionados con el transporte mucociliar^{16,17}. Serrano et al.²⁴ hipotetizaron si el uso de *stents* liberadores de paclitaxel reduciría la reacción del epitelio y mejoraría los resultados. Sin embargo, los *stents* liberadores de paclitaxel causaron lesiones importantes, probablemente debidas a que la dosis de paclitaxel debe ser ajustada, ya que el lavado del fármaco en el árbol traqueo-bronquial es mucho menos intenso que en el sistema vascular y se acumula en el epitelio. Por otro lado, los resultados de los *stents* de acero fueron también negativos, mientras que los de los *stents* de nitinol causaron la menor reacción, pero persiste el problema de su retirada²⁴. Recientemente, otros autores²⁵ han comunicado resultados aceptables con SMA en lesiones traqueo-bronquiales.

Los SMAC no ocasionan problemas de hiperplasia e hiperreactividad en la parte cubierta, pero estos efectos adversos son inevitables en los extremos del *stent*, sobre todo en aquellos con los extremos descubiertos²⁵⁻²⁷. Por otra parte, los problemas con la alteración mucociliar, los problemas de migración y la necesidad de bronoscopios de gran calibre constituyen verdaderas limitaciones de este tipo de *stent*^{25,27}.

Los SBP son autoexpandibles y se adaptan a la pared traqueo-bronquial, no presentan alteraciones mucociliares importantes y no requieren ser retirados²⁸⁻³⁰. En el árbol traqueo-bronquial se han probado SBP con resultados prometedores en el tratamiento de ETBB^{30,31}, trasplantes pulmonares^{29,32,33}, traqueo-broncomalacia^{28,30-32,34} y compresiones externas^{28,35}. Los SBP podrían jugar un papel importante en los pacientes pediátricos debido al desarrollo y crecimiento de la tráquea²⁸. Aunque los SBP no necesiten de una segunda intervención para su retirada, puede ser necesario el uso de varios consecutivos si la degradación se produce antes que la remodelación de la estenosis^{28,31,32,35}.

En nuestro estudio la degradación se completó entre los 30 y 90 días, habiendo finalizado a los 60 días en el 50% de los animales, lo cual concuerda con el estudio de Novotny en el cual a las 10 semanas se había completado la degradación³⁶. Sin embargo, Stehlik et al.³⁰ observaron en pacientes humanos que el inicio de la degradación rápida se producía entre los 85 y los 94 días post-implantación. En nuestro estudio las TC mostraron la degradación completa o no del *stent* en función de la presencia o ausencia de MR. Se suscita el interrogante sobre qué ocurre con las MR: se expulsan con la tos o por el contrario se pierden en el parénquima pulmonar. En todas las TC en las que las MR no se encontraban en su posición inicial, habían desaparecido por completo, no observándose en los bronquios ni en el parénquima pulmonar. Tampoco se

encontraron evidencias de que fragmentos del *stent* migraran distalmente. Estos datos parecen indicar que tanto las MR como los fragmentos de *stent* pudieran ser expulsados con la tos; de hecho, en pacientes adultos se ha descrito la expulsión de fragmentos de *stent* al toser, sin complicaciones asociadas y siendo bien tolerado^{30,32}. Por otro lado, Sztanó et al.³⁷, en una serie de tres pacientes pediátricos, describen que los fragmentos producidos durante la degradación pueden comportarse como cuerpos extraños con consecuencias fatales. Estas complicaciones en pacientes pediátricos no han sido descritas por otros autores^{28,31,34,35}. Probablemente, los animales de nuestro estudio no presentaron este problema debido a que eran adultos, sanos y más eficientes expulsando los fragmentos.

Como los SBP son autoexpandibles, pueden ser implantados mediante las mismas técnicas que los metálicos. Sin embargo, el diámetro del sistema liberador, bastante rígido, tiene un diámetro de 11,8 Fr. (3,89 mm), por lo que se requiere de un canal de trabajo amplio. La estructura de la celda abierta del *stent* debería permitir el transporte mucociliar. En nuestro estudio el epitelio aparece bien conservado, no se observó destrucción de este, los cilios estaban conservados y había un aumento en la proporción de células caliciformes. Los focos de metaplasia escamosa aparecían como pequeñas áreas de metaplasia rodeadas por epitelio normal, lo cual podría coincidir con las zonas de contacto del *stent*. Es destacable la ausencia de granulomas en el estudio histológico, ya que los granulomas son una de las principales complicaciones de las *stents* tanto a nivel experimental como clínico^{7,24,25,38}. Las imágenes de TC compatibles con granulomas no fueron confirmadas por los resultados histológicos, pudiendo deberse a que acúmulos de moco pueden tener una imagen semejante a los granulomas en la TC. Se han observado fenómenos de granulación en estudios experimentales y clínicos con SBP, aunque podrían ser debidos a la existencia de una lesión previa del epitelio^{30,39}. Stehlik et al.³⁰ creen que la hiperplasia de la mucosa inducida por los SBP puede contribuir a estabilizar la estenosis.

Tanto los resultados del seguimiento clínico de los animales como de las TC mostraron que la permeabilidad traqueal se mantuvo. Tampoco se observó ningún caso de migración del *stent*, a pesar de que tampoco se observó la epitelización de este.

La principal limitación de este estudio es que, al haberse realizado en un animal de experimentación, los resultados no son completamente extrapolables a la especie humana, pese a las semejanzas existentes entre la tráquea del conejo y la humana. Por otro lado, se evalúa la reacción traqueal de una tráquea sana y no de una patológica, como sería el caso del uso de este *stent* en un paciente real. Al no conocer la fuerza radial del *stent*, tampoco conocemos si puede vencer una estenosis.

Como conclusión, este estudio muestra que los SBP generan una alteración sin importantes consecuencias del epitelio traqueal, que revierte a un epitelio sano conforme el *stent* se biodegrada. Estos resultados sugieren que el uso de estos *stents* podría ser seguro, si bien debería estudiarse su efectividad en un modelo estenótico.

Financiación

Financiado por el Gobierno de Aragón, España (Referencia Grupo B36.17R) y cofinanciado con Feder 2014-2020 “Construyendo Europa desde Aragón”.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A ELLA-CS sro por el suministro de prótesis adaptadas al modelo animal.

Al Dr. Fernando Lostalé por su asesoramiento científico.

Al Centro Clínico Veterinario de Zaragoza S.L. por la realización de las TC.

Bibliografía

- Raman T, Chatterjee K, Alzghoul BN, Innabi AA, Tulunay O, Bartter T, et al. A bronchoscopic approach to benign subglottic stenosis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017;5:1–9, <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X171713151>.
- Ulasan A, Sanli M, Isik AF, Celik IA, Tuncozgun B, Elbeyli L. Surgical treatment of postintubation tracheal stenosis: A retrospective 22-patient series from a single center. *Asian J Surg.* 2018;41:356–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.03.001>.
- D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. Subglottic tracheal stenosis. *J Thorac Dis.* 2016;8 Suppl 2:S140–7, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.02.03>.
- Nouraei SAR, Singh A, Patel A, Ferguson C, Howard DJ, Sandhu GS. Early endoscopic treatment of acute inflammatory airway lesions improves the outcome of postintubation airway stenosis. *Laryngoscope.* 2006;116:1417–21, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000225377.33945.14>.
- Wong JL, Tie ST, Samril B, Lum CL, Abdul Rahman MR, Abdul Rahman JA. Successful treatment of tracheal stenosis by rigid bronchoscopy and topical mitomycin C: A case report. *Cases J.* 2010;3:2, <http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-3-2>.
- Yu DH, Oh SS, Susanto I. Safety of airway Trufreeze® spray cryotherapy for benign proximal tracheal stenosis with flexible bronchoscopy and laryngeal mask airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A3374.
- Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: Long-term outcomes analysis. *Chest.* 2003;124:1993–9, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.5.1993>.
- Fortin M, MacEachern P, Hergott CA, Chee A, Dumoulin E, Tremblay A. Self-expandable metallic stents in nonmalignant large airway disease. *Can Respir J.* 2015;22:235–6, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/246509>.
- Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J.* 2002;19:356–73, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00204602>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.02.028>.
- Maeda K, Ono S, Tazuke Y, Baba K. Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg.* 2013;48:293–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.11.002>.
- Serrano C, Laborda A, Lozano JM, Caballero H, Sebastián A, Lopera J, et al. Metallic stents for tracheobronchial pathology treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:1614–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0602-6>.
- Zakaluzny SA, Lane JD, Mair EA. Complications of tracheobronchial airway stents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;128:478–88, <http://dx.doi.org/10.1016/S0194-59980300002-0>.
- Wang H, Zhou Y, Yamaguchi E, Zhou Y, Li D, Zou H, et al. Endoscopic removal of metallic airway stents. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2011;18:31–7, <http://dx.doi.org/10.1097/LBR.0b013e318206f0a4>.
- Food and Drug Administration. FDA public health notification: Complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders. 2005, <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111190626/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062115.htm>.
- Sabath BF, Ost DE. Update on airway stents. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:343–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000486>.
- Fortin M, Lacasse Y, Elharrar X, Tazi-Mezalek R, Laroumagne S, Guinde J, et al. Safety and efficacy of a fully covered self-expandable metallic stent in benign airway stenosis. *Respiration.* 2017;93:430–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000472155>.
- Zhu Y, Yang K, Cheng R, Xiang Y, Yuan T, Sarmento B, et al. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. *Mater Today.* 2017;20:516–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mattod.2017.05.002>.
- Waksman R. Biodegradable stents: They do their job and disappear. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:70–4.
- Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkanen J. A pilot study of endoscopically inserted biodegradable biliary stents in the treatment of benign biliary strictures and cystic duct leaks. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:1132–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.042>.
- Sabino MA, González S, Márquez L, Feijoo JL. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx. *Polym Degrad Stab.* 2000;69:209–16, [http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910\(00\)00062-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910(00)00062-8).
- Martins JA, Lach AA, Morris HL, Carr AJ, Mouthuy PA. Polydioxanone implants: A systematic review on safety and performance in patients. *J Biomater Appl.* 2020;34:902–16, <http://dx.doi.org/10.1177/0885328219888841>.
- Serrano Casorrán C. Estudio de las interacciones entre varios tipos de stent y tejido traqueal en modelo animal [tesis doctoral]. Zaragoza: Prensas de la Universidad de Zaragoza; 2012.
- Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-Panadero F, de Blas I, Laborda A, de Gregorio MA. Tracheal self-expandable metallic stents: A comparative study of three different stents in a rabbit model. *Arch Bronconeumol (English Ed).* 2016;52:123–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2015.06.012>.
- Xiong X-F, Xu L, Fan L-L, Cheng D-Y, Zheng B-X. Long-term follow-up of self-expandable metallic stents in benign tracheobronchial stenosis: A retrospective study. *BMC Pulm Med.* 2019;19:33, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0793-y>.
- Folch E, Keyes C. Airway stents. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7:273–83, <http://dx.doi.org/10.21037/acs.2018.03.08>.
- Dahlqvist C, Ocak S, Gourdin M, Dincq AS, Putz L, d'Odémont JP. Fully covered metallic stents for the treatment of benign airway stenosis. *Can Respir J.* 2016;2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8085216>.
- Zajac A, Krysta M, Kiszka A, Gorecki W. Biodegradable airway stents: Novel treatment of airway obstruction in children. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:961–28965, <http://dx.doi.org/10.17219/acem/94391>.
- Fernandez-Bussy S, Labarca G, Majid A. Biodegradable stent for vanishing bronchus syndrome after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2016;35:1378–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.003>.
- Stehlik L, Hytych V, Letackova J, Kubena P, Vasakova M. Biodegradable polydioxanone stents in the treatment of adult patients with tracheal narrowing. *BMC Pulm Med.* 2015;15:164, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0160-6>.
- Antón-Pacheco JL, Luna C, García E, López M, Morante R, Tordable C, et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:607–12, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23340>.
- Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2011;40:619–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.047>.
- Fuehner T, Suhling H, Greer M, Wiesner O, Dierich M, Warnecke G, et al. Biodegradable stents after lung transplantation. *Transpl Int.* 2013;26:e58–60, <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12095>.
- Di Dedda G, Mirabile C. Use of a biodegradable, oversized stent in a child with tracheomalacia secondary to vascular external compression. *Cardiol Young.* 2017;27:196–8, <http://dx.doi.org/10.1017/S104795111600113X>.
- Vondrys D, Elliott MJ, McLaren CA, Noctor C, Roebuck DJ. First experience with biodegradable airway stents in children. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1870–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.042>.
- Novotny L, Crha M, Rauser P, Hep A, Misik J, Necas A, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:437–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.002>.
- Sztanó B, Kiss G, Márai K, Rác G, Szegedi I, Rác K, et al. Biodegradable airway stents in infants – Potential life-threatening pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;91:86–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.10.013>.
- Bourinet V, Raguin T, Fortin M, Chetrit E, Guinde J, Laroumagne S, et al. Experience with transcordal silicone stents in adult laryngotracheal stenosis: A bicentric retrospective study. *Respiration.* 2018;95:441–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000487242>.
- Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1967–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.020>.