



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

STENTS ABSORBIBLES Y SISTEMA DE IMPLANTACIÓN DE STENT
TRAQUEAL ABSORBIBLE EN MODELO ANIMAL

ABSORBABLE STENTS AND IMPLANTATION SYSTEM OF ABSORBABLE
TRACHEAL STENT IN ANIMAL MODEL

Autor/es

Aina Pons Preto

Director/es

Dra. Carolina Serrano Casorrán
Sergio Rodriguez Zapater

Facultad de Veterinaria

2018

ÍNDICE

1 RESUMEN / ABSTRACT	2
1.1 Resumen:	2
1.2 Abstract:.....	3
2 INTRODUCCIÓN.....	4
3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
3.1 Justificación:	5
3.2 Objetivos:.....	5
4 METODOLOGÍA	6
4.1 Sujetos de estudio:.....	6
4.2 Material y equipamiento:	6
4.3 Procedimiento:.....	7
4.3.1 Protocolo anestésico:	7
4.3.2 Preparación del sistema liberador de <i>stents</i> :.....	9
4.3.3 Método de implantación del <i>stent</i> mediante punción percutánea:.....	10
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
5.1 <i>Stents</i> :.....	13
5.1.1 Historia de los <i>stents</i> :	13
5.1.2 Planteamiento actual:.....	14
5.2 <i>Stents</i> absorbibles:.....	15
5.2.1 Clasificación:.....	16
5.2.2 Aplicaciones actuales:.....	18
5.3 Resultados del sistema de implantación de <i>stent</i> :	21
6 CONCLUSIONES.....	23
6.1 Conclusiones:.....	23
6.2 Conclusions:	23
7 VALORACIÓN PERSONAL	24
8 BIBLIOGRAFÍA	25

1 RESUMEN / ABSTRACT

1.1 Resumen:

Los *stents* son dispositivos artificiales que se introducen en la luz de una estructura tubular para proporcionar soporte en caso de obstrucción, estenosis o bloqueo y mantener así el flujo habitual. Comúnmente se implantan en vasos sanguíneos, uréteres, vías biliares, árbol traqueobronquial o tubo gastrointestinal, y los materiales usados son derivados de plásticos o metales, y están recubiertos o no con medicamentos.

A pesar de sus numerosas ventajas, en patologías de curso pasajero supone un gran inconveniente su extracción o en su defecto la permanencia de un cuerpo extraño en el cuerpo, pudiendo ser causante de futuras obstrucciones.

Desde hace unos años se han aprobado los *stents* absorbibles o biodegradables, fabricados con biopolímeros como el PLLA o la polidoxanona, entre otros, o aleaciones de metales, fundamentalmente de magnesio y hierro; materiales que son inocuos para el organismo, capaces de degradarse completamente en un determinado periodo de tiempo, hasta que la estructura dañada se repare y retome su función.

Aunque los *stents* absorbibles tienen un gran futuro en la medicina, aún hacen falta muchas investigaciones para perfeccionar algunas características, como su fuerza radial o la velocidad de degradación.

Actualmente ya se están aplicando en diferentes localizaciones para la resolución de enfermedades como la arterial coronaria, la estenosis esofágica, la anastomosis colorrectal, la estenosis ureteral, etc.

Pero en otros casos no hay todavía una solución lo suficientemente resolutive como es el caso de la vía aérea. Por ello, se describe y pone a prueba el método de implantación de un *stent* traqueal absorbible en conejos (*Oryctolagus cuniculus*), mediante vía percutánea. Los resultados son satisfactorios, ya que parece un método sencillo y fácil, que podría aplicarse en el árbol traqueobronquial de pacientes.

Palabras clave: *stent; estenosis; stent absorbible; traqueal.*

1.2 Abstract:

Stents are artificial devices that are introduced into the lumen of a tubular structure to provide support in case of obstruction, stenosis or blockage and thus maintain the usual flow. They are commonly implanted in blood vessels, ureters, bile ducts, tracheobronchial tree or gastrointestinal tract, and the materials used are derived from plastics or metals and are covered or not with drugs.

Despite its numerous advantages, in pathologies of a passanger course, it is a great inconvenience to remove them or the permanence of a stranger body in the body, which may be the cause of future obstructions.

For a few years, absorbable or biodegradable stents have been approved, fabricated with biopolymers like PLLA o polydioxanone, or metal alloys like magnesium and iron; materials that are harmless to the organism, capable of completely degrading in a certain period, until the damaged structure is repaired and resumed its function.

Although absorbable stents have a great future in medicine, much research is still needed to perfect some characteristics, such as their radial force or the rate of degradation.

Currently they are already being applied in different locations for the resolution of diseases such as coronary artery disease, esophageal stenosis, colorectal anastomosis, ureteral stenosis, etc.

But in other cases, there is not yet a sufficiently resolutive solution as is the case of the airway. For this reason, the method of implantation of an absorbable tracheal stent in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) is described and tested by percutaneous route. The results are as satisfactory, since it seems a simple, easy method that could be applied in the tracheobronchial tree of patients.

Key words: *stent; stenosis; absorbable stent; tracheal.*

2 INTRODUCCIÓN

Se conocen como enfermedades estenóticas, aquellas que cursan con una disminución de la luz de algunos órganos tubulares. Generalmente son secundarias a otra patología y algunas de ellas no tienen buen pronóstico, como las causadas por neoplasias malignas, ya que el tejido afectado no alcanza su recuperación y la exéresis quirúrgica suele ser el tratamiento de elección; pero la mayoría de las veces la causa no es de origen maligno, y con el tratamiento adecuado, pueden resolverse de manera permanente mediante la cirugía y no suponen un riesgo para la vida. En este último caso se les denomina estenosis benignas o de carácter pasajero.

Se pueden clasificar según los órganos afectados en: vasculares y no vasculares. Las estenosis vasculares incluyen oclusión y estenosis de las arterias coronarias, periféricas o de venas; mientras que dentro de las no vasculares se encuentran la oclusión, estenosis, anastomosis, fugas, fístulas o perforaciones en el aparato digestivo (esófago, tracto gastrointestinal y vías biliares), aparato respiratorio (vías aéreas) o aparato urinario (uréteres y uretra) (Zhu *et al.*, 2017).

La resolución de las enfermedades estenóticas benignas ha sufrido grandes progresos en los últimos 30 años, pasando desde las angioplastias, la dilatación con globo de la zona afectada, hasta la aplicación de *stents*, todos ellos permitiendo aliviar los síntomas clínicos y aumentando la calidad de vida de los pacientes.

A día de hoy, y a pesar de que queda mucho por investigar y mejorar, van adquiriendo protagonismo los *stents* absorbibles, ya que se presentan como una innovadora resolución de algunas patologías que cursan con estenosis u obstrucciones capaces de resolverse sin cirugía, o como prevención de complicaciones posquirúrgicas como es el caso de la anastomosis colorrectal.

3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3.1 Justificación:

Actualmente, la aplicación de los *stents* biodegradables está indicada en caso de estenosis, obstrucciones o bloqueo de órganos o estructuras; y las localizaciones de implantación que son más comunes son los vasos sanguíneos (en especial las arterias coronarias), los uréteres, las vías biliares, el tubo gastrointestinal (como esófago e intestinos) y las vías aéreas (árbol traqueobronquial).

La vía aérea es una localización complicada, puesto que ninguna de las alternativas actuales resulta satisfactoria. La aplicación de los *stents* biodegradables en la vía aérea sería una apuesta prometedora porque podría resolver algunos de los problemas que se plantean actualmente con las prótesis clásicas, como la incapacidad de retirada, el hecho de ser prótesis permanentes que no se adaptan al tamaño de una tráquea en crecimiento y además la posibilidad de provocar re-estenosis por su permanencia actuando como un cuerpo extraño.

Por ese motivo, para poder empezar a estudiar la respuesta traqueal ante la colocación de un *stent* absorbible, hay que desarrollar un modelo animal sencillo, válido y repetible. Con ese objetivo surge este proyecto, y en el presente trabajo se pretende describir el sistema de implantación de este tipo de *stent* en el animal de experimentación elegido.

3.2 Objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre la situación actual de los *stents* absorbibles.
2. Describir un sistema de implantación de *stents* traqueales absorbibles en modelo animal.
3. Establecer las posibles aplicaciones de los *stents* absorbibles.

4 METODOLOGÍA

La revisión bibliográfica sobre *stents* absorbibles, se ha realizado teniendo en cuenta los artículos y publicaciones científicas más relevantes de los últimos 10 años utilizando bases de datos tales como PubMed, SciELO, Google Académico Dialnet o World Wide Science, introduciendo palabras clave tales como: *bioabsorbable*, *reabsorbable* o *biodegradable stent*; *benign luminal disease*, *stenoses*, *polymers*, *self-expandable stent*. También se consultó con personal experto sobre el tema para poder complementar la información recopilada.

Además de la revisión bibliográfica, se ha incluido en este estudio una parte experimental de un estudio más amplio. Se trata del estudio de la respuesta traqueal tras la implantación de *stents* absorbibles (Aprobación de comisión ética PI 49/16), llevado a cabo por el GITMI (Grupo de Investigación en Técnicas Mínimamente Invasivas de la Universidad de Zaragoza). En el presente trabajo se incluye la parte de implantación de estos *stents* en tráquea de animales de experimentación (*Oryctolagus cuniculus*).

4.1 Sujetos de estudio:

Para la realización del estudio in vivo, se emplearon 21 conejos (*Oryctolagus cuniculus*), hembras de la raza neozelandesa. Se trata de ejemplares adultos que ya habían alcanzado su desarrollo completo para homogeneizar al máximo las dimensiones de la tráquea entre individuos. Fue elegida esta especie debido a las características de su tráquea, las dimensiones de la misma, su gran reactividad frente a cuerpos extraños, la facilidad de manejo y su uso previo en estudios similares (Serrano *et al.*, 2016).

Se dividieron los animales en 3 grupos de 7 individuos cada uno, de los cuales se les implantó los *stents* a 6 de ellos y el animal restante ejerció de “control”. Los diferentes grupos correspondían a diferentes tiempos de supervivencia (30, 60 y 90 días). Tras la implantación de los *stents*, se evaluó el estado de los animales, y se hicieron diferentes pruebas de diagnóstico por imagen para valorar la respuesta traqueal. No obstante, es un estudio muy amplio que queda fuera del alcance de este trabajo de fin de grado.

4.2 Material y equipamiento:

- *Stents* absorbibles de polidioxanona trenzada, con unas dimensiones de 8mm de diámetro y 30mm de longitud, con dos marcas radiopacas de oro en sus extremos (SX-ELLA®, ELLA-CS, República Checa) (Imagen 1).

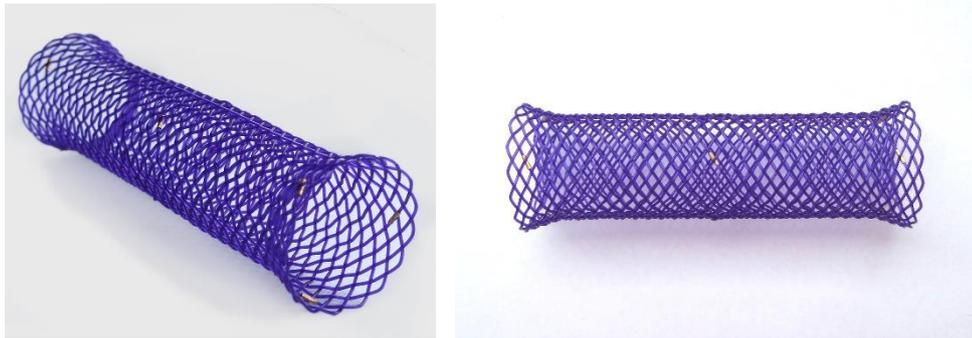


Imagen 1. *Stent* biodegradable de polidioxanona trenzada (Tomada de ELLA-CS)

- Sistema liberador del *stent* absorbible.
- Catéter intravenoso del calibre 24G.
- Guía teflonada de 0,035”.
- Dilatador de 12F
- Suturas: sutura de gliconato, monofilamento absorbible, de calibre 3/0 (Monosyn®, B.Braun, España)
- Instrumental quirúrgico: hoja y mango de bisturí, tijeras de disección, pinzas, portagujas y cangrejos.
- Arco en C móvil, que permite controlar la liberación del *stent* mediante control fluoroscópico, es un método de obtención de imágenes de rayos X en tiempo real y mostrando el movimiento, siendo muy útil durante las intervenciones (BV Pulsera®, Koninklijke Philips N.V., Ámsterdam, Países Bajos).

4.3 Procedimiento:

La implantación de los *stents* se realizó bajo anestesia general de los animales, por ello, en primer lugar, se llevó a cabo una exploración física de cada animal, con el fin de reducir el riesgo anestésico. Para ello, se evaluó su estado general, peso, piel y pelo, color de mucosas, tiempo de rellenado capilar, frecuencia y auscultación cardíaca y respiratorias, estado de hidratación, temperatura, presencia de reflejo tusígeno, palpación abdominal y valoración de ganglios linfáticos. Con ello se aseguró que los conejos no presentaran alguna otra patología que pudiera interferir en el estudio.

4.3.1 Protocolo anestésico:

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

- Facilitar el manejo del animal y/o la realización de procedimientos quirúrgicos o dolorosos.

- Reducir al mínimo el sufrimiento asociado al manejo del animal, evitando situaciones dolorosas, de angustia o ansiedad.
- Minimizar las consecuencias negativas de la cirugía sobre la fisiología del animal.
- Permitir la realización de procedimientos imposibles de hacer con el animal consciente.
- Evitar interferencias de la anestesia en el procedimiento y en los resultados obtenidos.

En las sesiones de implantación se administró una asociación de medetomidina (Sedator[®], Eurovet Animal Health, Países Bajos) a dosis de 0,5mg/Kg y ketamina (Imalgene 1000[®], Merial, España) a dosis de 25mg/Kg, vía intramuscular (Imagen 2). Se eligió realizar una asociación de diferentes fármacos analgésicos, ya que al tener un mecanismo de acción diferente se consigue una mayor potencia analgésica y una disminución de los efectos secundarios, pudiendo usar así menores dosis.



Imagen 2. Inyección intramuscular de fármacos para sedación y analgesia.

Para poder tener una vía permeable durante todo el procedimiento, se procedió a cateterizar la vena marginal de la oreja mediante un catéter intravenoso (Introcan[®], Braun, Alemania) del calibre 24G.

El mantenimiento durante la intervención se realizó mediante la administración de bolos de ketamina vía intramuscular con la frecuencia necesaria en casa caso, y con oxigenación a través de una mascarilla laríngea conectada a un circuito abierto, tipo T de Ayre.

En la monitorización de los animales durante la sesión quirúrgica se registró el electrocardiograma, la pulsioximetría y capnografía.

Finalmente, también se les administró como antiinflamatorio y analgésico postquirúrgico Meloxicam (Metacam[®], Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Alemania) a dosis de 0,2mg/Kg vía subcutánea e Hidrocloruro de Oxitetraciclina (Terramicina[®]/LA, Zoetis, España) como antibiótico de amplio espectro para evitar posibles infecciones, a dosis de 20mg/Kg vía intramuscular.

4.3.2 Preparación del sistema liberador de *stents*:

Antes de iniciar la intervención se llevó a cabo la carga del *stent* o endoprótesis en el sistema liberador dejándolo preparado para la intervención, siguiendo las instrucciones de uso de la casa comercial especificadas a continuación (Imagen 3 y 4):

- Desatornillar el cierre de seguridad y soltar el clip blanco de Y-conector (A).
- Liberar el pistón del empujador del sistema de implantación (B) manteniendo con una mano firmemente el Y-conector junto con la vaina e impulsando el mango del empujador.
- Poner el tubo de compresión en el extremo de la vaina hasta que la vaina alcance el borde interior del tubo de compresión (C).
- Humedecer la endoprótesis con solución salina antes del uso y ponerla en el eje de la oliva (D).
- Se coloca el extremo de la endoprótesis por encima de la gran parte de la bobina.
- Comprimir el extremo de la endoprótesis con los dedos hasta que se reduzca al máximo el diámetro. Fijar firmemente la endoprótesis con los dedos en el eje del sistema de implantación y poner el extremo de la endoprótesis junto con el eje en el tubo de compresión.
- Tirando del mango del empujador del sistema de implantación, se logra comprimir lentamente la endoprótesis en la vaina (E).
- Retirar el tubo de compresión y atornillar el cierre de seguridad (F).

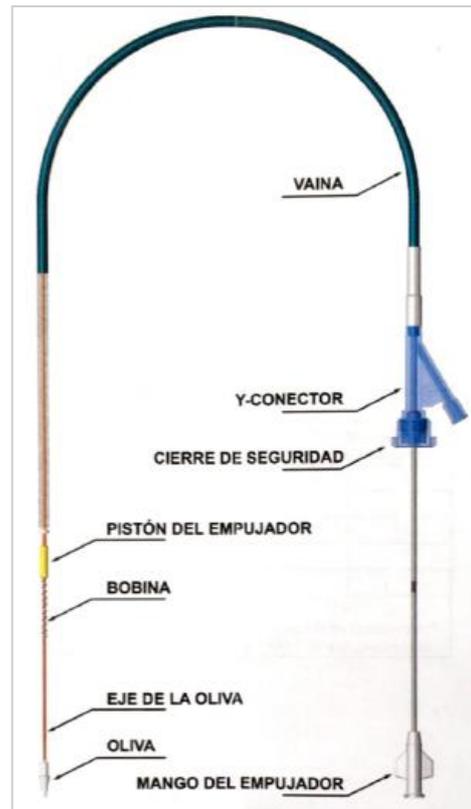


Imagen 3. Sistema liberador del *stent* (Tomada de instrucciones uso de la endoprótesis por ELLA-CS).

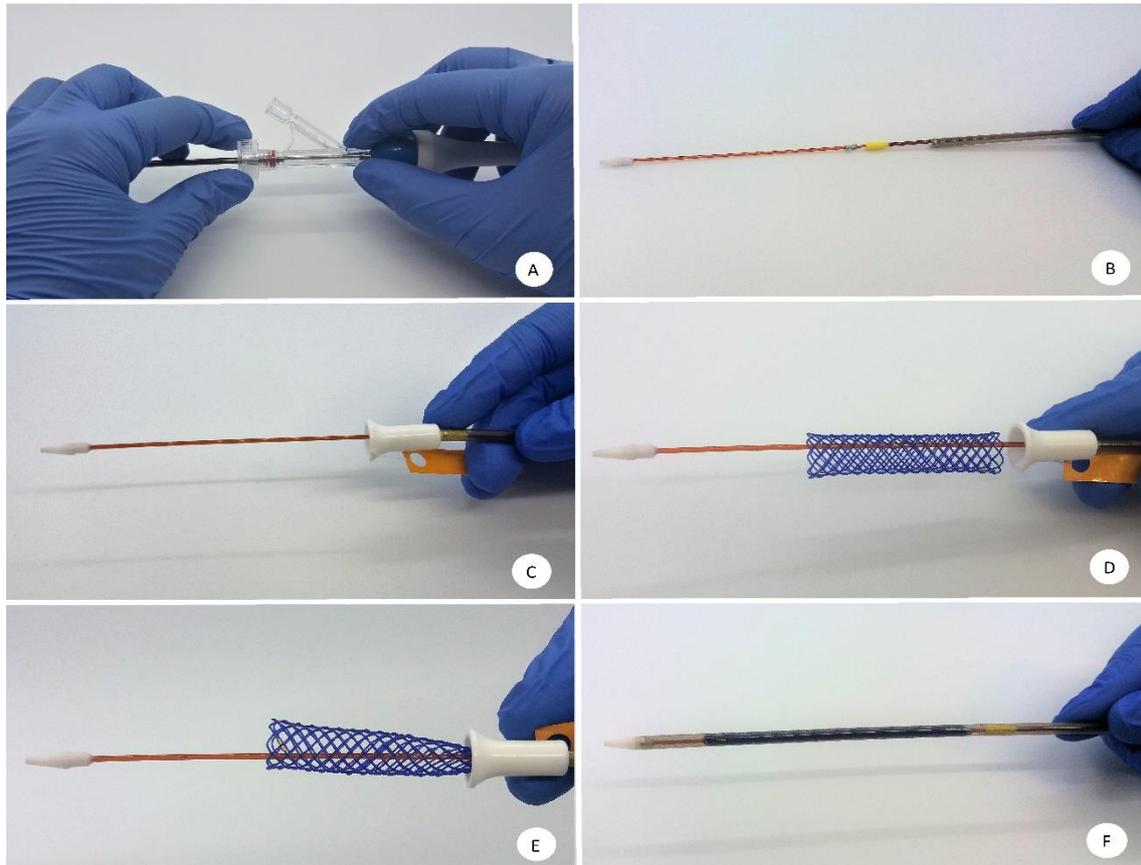


Imagen 4. Descripción gráfica de la carga del *stent* en el sistema liberador. A: Desatornillar el cierre de seguridad del Y-conector; B: Liberar el pistón del empujador del sistema de implantación; C: Poner el tubo de compresión en el extremo de la vaina; D: Se coloca la endoprótesis en el eje de la oliva; E: Tirando del mango del empujador del sistema de implantación comprimir lentamente la endoprótesis en la vaina; F: Retirar el tubo de compresión y a tomillar el cierre de seguridad, ya queda el *stent* enfundado.

4.3.3 Método de implantación del *stent* mediante punción percutánea:

En primer lugar, se procedió a preparar el campo quirúrgico. Para ello se rasuró la región ventral del cuello y se hicieron lavados con povidona iodada jabonosa. Seguidamente se colocó al animal en la mesa quirúrgica radiolúcida en posición decúbito supino con las extremidades delanteras inmovilizadas hacia caudal y con el cuello en hiperextensión con ayuda de material de soporte y se asepsizó el campo quirúrgico con povidona iodada alcohólica (Imagen 5).



Imagen 5. Conejo preparado para la intervención.

Tras la correcta colocación de los paños de campo y manteniendo la esterilidad en todo momento, se realizó una pequeña incisión cutánea con el bisturí, sobre

la parte craneal de la tráquea, caudal a la laringe y se disecaron los tejidos adyacentes hasta visualizar la tráquea (Imagen 6). Se realizó una punción con aguja de 18G (Vasocan®, Braun, Alemania) entre dos de los primeros anillos traqueales.



Imagen 6. Disección de los tejidos.

Para evitar dolor e irritación en la mucosa traqueal, se aplicaron de manera local 0,15 ml de lidocaína al 5% con la cual también se bañó la guía que se utilizó (guía teflonada de 0,035" y 150 cm de largo). Mediante control fluoroscópico, se hizo avanzar la guía a través de la aguja de punción pasando por dentro de la zona estenosada (que en la investigación fue la tráquea), hasta la carina traqueal, evitando entrar en bronquios; con un dilatador 12 F se dilató el punto de incisión traqueal y

seguidamente se fue introduciendo el sistema liberador de *stent* sobre la guía (Imagen 8 y 9).

Gracias a que los *stents* utilizados poseen unas marcas radiopacas al final de sus extremos, junto con la oliva radiopaca del sistema liberador, se puede determinar su localización en todo momento bajo control fluoroscópico. Por ello, una vez situado en el punto correcto se liberó la endoprótesis en la localización adecuada, que es mínimo 1 cm craneal a la carina traqueal (en cuanto el extremo caudal) y entre T3 y T4 (para el extremo craneal).



Imagen 7. Momento de liberación del *stent*, retrayendo la vaina lentamente.

Para ello, se desenroscó el sistema de seguridad del sistema liberador, se mantuvo el empujador en una posición fija y se retrajo lentamente la vaina, comprobando constantemente que se está liberando correctamente (hay que tener en cuenta que cuando la endoprótesis se libera de la vaina, se autoexpande y se acorta) (Imagen 7).

Finalmente se retiró el liberador, siempre mediante control fluoroscópico, haciéndolo avanzar a lo largo de la guía teflonada, con cuidado de que la oliva no se enganchara con es *stent* desplegado pudiendo desplazarlo o produciendo daño alguno en estructuras adyacentes (Imagen 10). Seguidamente se retiró también la guía, y se suturaron los diferentes planos de manera independiente: se realizó un punto simple para cerrar el acceso traqueal con sutura monofilamento absorbible y aguja redonda 3/0 (Monosyn®, B.Braun, España); en el tejido subcutáneo se colocaron puntos simples de aproximación, utilizando el mismo tipo de material; y finalmente para la piel se hizo una sutura intradérmica con material monofilamento absorbible y aguja triangular de 3/0 (Monosyn®, B.Braun, España) (Imagen 11).

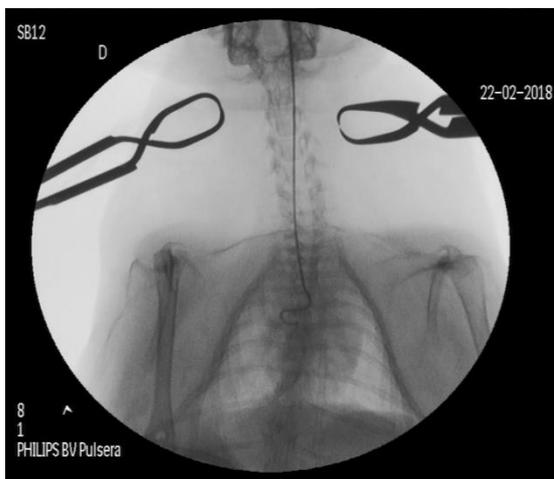


Imagen 8. Introducción de la guía teflonada (Imagen cedida por GITMI).

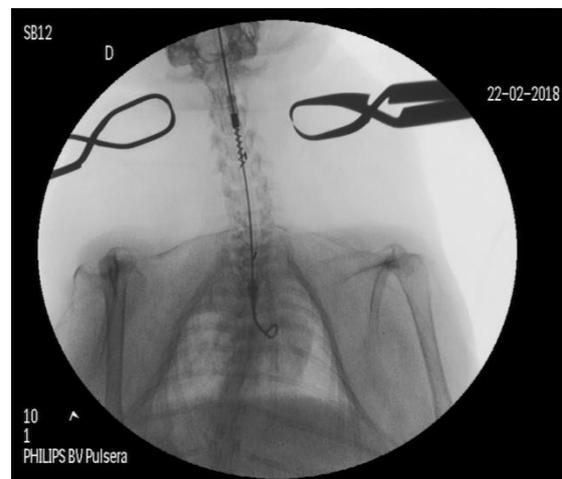


Imagen 9. Introducción del Sistema Liberador de la Endoprótesis (Imagen cedida por GITMI).

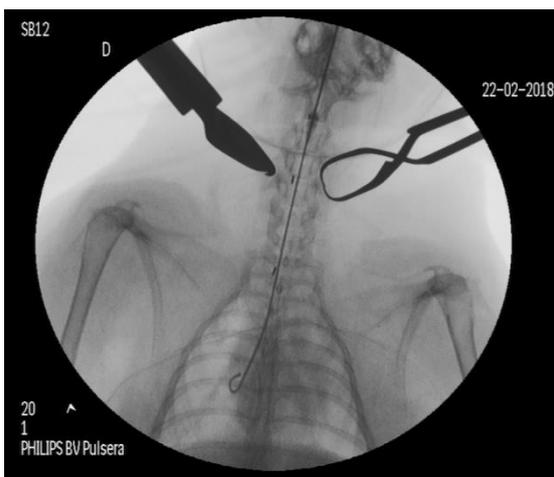


Imagen 10. *Stent* liberado, guía teflonada y sistema liberador casi fuera del cuerpo (Imagen cedida por GITMI).



Imagen 11. *Stent* liberado (Imagen cedida por GITMI).

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 *Stents*:

Los *stents* o endoprótesis son dispositivos artificiales que se introducen en la luz de una estructura tubular para proporcionar soporte en caso de obstrucción, estenosis o bloqueo y mantener así el flujo habitual, y comúnmente se implantan en vasos sanguíneos, uréteres, vías biliares, árbol traqueobronquial o tubo gastrointestinal.

5.1.1 Historia de los *stents*:

La palabra *stent* se trata de un epónimo que proviene del Carles Thomas Stent (1845 – 1901), dentista británico que en 1856 patentó un material plástico a base de resinas para realizar impresiones dentales al cual denominó: Pasta de Stent. Más adelante, durante la primera guerra mundial, fue utilizada para fijar y dar soporte a injertos de piel causadas por quemaduras o traumatismos (Bellver, 2015). Aunque no fue hasta 1983 cuando en un artículo, Charles Dotter, considerado el padre de la radiología intervencionista, hizo referencia por primera vez al término *stent* como lo entendemos hoy en día (Deora, 2016).

Los primeros *stents* se desarrollaron como complemento a la angioplastia intravascular y fueron uno de los mayores avances en la medicina cardiovascular del siglo XX.

El ya nombrado Charles Dotter, fue el primero en implantar espirales metálicas en arterias de perros en 1968, 4 años después de realizarse las primeras angioplastias. Pero no fue hasta 1986 cuando Jacques Puel y Ulrich Sigwart colocaron el primer *stent* coronario en un ser humano (Tomberli *et al.*, 2018).

Los primeros *stents* se fabricaron con acero inoxidable y, a pesar de tener los filamentos del material demasiado gruesos y una escasa flexibilidad, se evidenció un gran avance con respecto a la angioplastia simple con balón (ABAS), resolviendo principalmente las complicaciones debidas a la oclusión brusca y la reducción de la tasa de reestenosis (Imagen 12 y 13) (Tomberli *et al.*, 2018).

En sus inicios se utilizaron para casos de estenosis de arterias coronarias, luego se empezaron a usar en vasos periféricos, y poco a poco se extendió su uso a vías biliares, árbol traqueobronquial, tubo gastrointestinal y uréteres.

A pesar de los avances que había supuesto la utilización de *stents* metálicos para la resolución de enfermedades estenóticas, seguía habiendo una elevada incidencia de trombosis y re-estenosis post-implantación debido sobre todo a la hiperplasia tisular. Es por ello por lo que empezaron a introducirse fármacos antiproliferativos en la estructura del *stent* de manera que

se liberaran de manera paulatina y local, mejorando la respuesta inflamatoria de los tejidos ante un cuerpo extraño, y fue en 1999 cuando se implantó el primer *stent* liberador de fármaco de la mano de Sousa (Brasil). Los fármacos que han tenido y siguen teniendo más relevancia son el sirolimus, everolimus y paclitaxel (Tomberli *et al.* 2018).

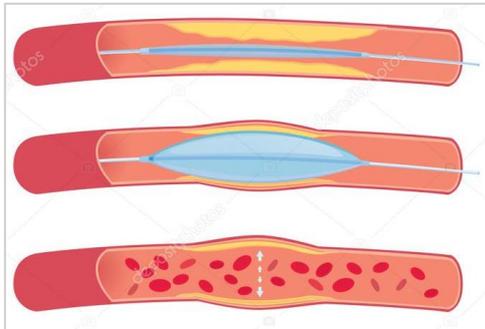


Imagen 12. Angioplastia Simple con Balón (ABAS) (Tomada de Depositphotos).

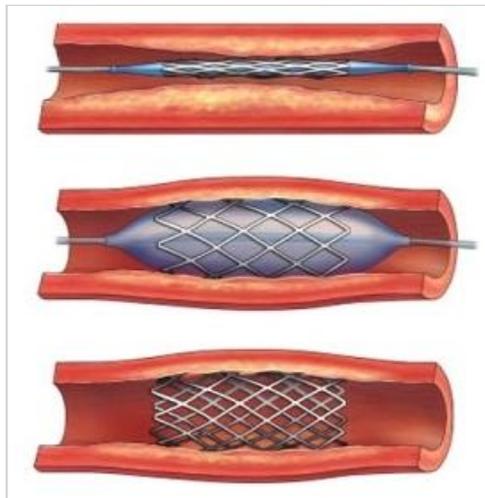


Imagen 13. Implantación de *stent* metálico (Tomada de Cancer Care).

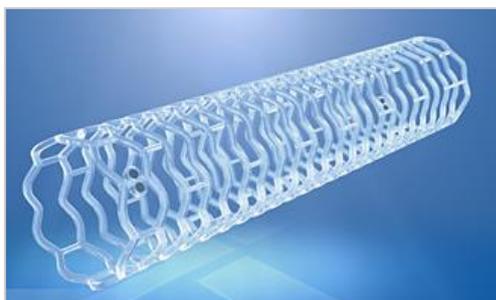


Imagen 14. *Stent* absorbible liberador de fármacos (Tomada de Elixir Medical Corporation).

Por otro lado, hubo innovación en cuanto a materiales, ya que a parte de los metálicos se empezaron a utilizar *stents* fabricados con materiales plásticos, en especial la silicona. Los materiales plásticos ocasionan menos reactividad del tejido de contacto, pero en algunos casos no proporcionaban la fuerza radial expansiva necesaria para mantener el paso del flujo o una menor flexibilidad, pero el principal problema que presentan es la tasa de migración, pudiendo desplazarse y no actuar en el lugar deseado.

Posteriormente se empezaron a plantear los efectos adversos que se producían a largo plazo relacionados con la presencia de un cuerpo metálico en el organismo en el caso de las enfermedades estenóticas de carácter pasajero. Y es en la última década cuando ha tenido interés la aplicación y el desarrollo de los *stents* absorbibles o totalmente biodegradables; la base de su utilización es proporcionar un soporte mecánico de manera transitoria hasta que la estructura dañada o estenosada se repare, permitiendo su degradación con el paso del tiempo, evitando las complicaciones asociadas a la presencia de un *stent* permanente, sobre todo la re-estenosis (Imagen 14).

5.1.2 Planteamiento actual:

Durante muchos años se han utilizado los *stents* metálicos o de materiales plásticos como la silicona, pero como ya se ha nombrado, presentan una serie de inconvenientes de importante relevancia tales como la migración del *stent*, la hiperplasia tisular, la frecuente re-estenosis

intraluminal, la aparición de reacciones inflamatorias por tener un cuerpo extraño durante un largo período de tiempo en el cuerpo, o su complicada extracción en caso contrario. Pero desde hace 20 años que se han logrado grandes progresos en el campo de la biocompatibilidad y la innovación con materiales biodegradables en el ámbito biomédico, y el *stent* absorbible cada vez va cogiendo más fuerza. (Siersema, 2008; van Boeckel *et al.*, 2011; Zhu *et al.*, 2017).

5.2 *Stents* absorbibles:

Los *stents* absorbibles, también llamados reabsorbibles o biodegradables, son aquellos en que se van desintegrando con el paso del tiempo y acaban por desaparecer del cuerpo después de ejercer su función de soporte en casos de estenosis, colapsos u obstrucciones de carácter pasajero. Fueron desarrollados en primer momento para la resolución de patologías que cursaban con estenosis de carácter pasajero o benigno sobre todo en el caso de los niños, tales como la traqueomalacia, enfermedades coronarias, o de tipo digestivo; pero que al ir desarrollándose y desaparecer la patología, desapareciera el *stent* también. De esta manera se evita tener que reintervenir para la extracción de la endoprótesis (proceso que suele ser muy complicado e invasivo) o evitar que permaneciera en el cuerpo durante años cuando ya no hace función alguna.

Debido a que la evaluación de la clínica y la investigación de implantación de endoprótesis en localizaciones como el árbol traqueobronquial, las arterias coronarias o de las vías digestivas fue un proceso muy prolongado y difícil; cabe destacar que la primera aplicación clínica de los *stents* que se realizó fue en el sistema urinario debido a que es una zona con un riesgo relativo más bajo.

La principal ventaja que ofrecen los *stents* absorbibles o biodegradables (BDS) es que permiten resolver la mayoría de inconvenientes planteados por los convencionales, y son: la disminución de la tasa de re-estenosis, permite un acoplamiento menos irritante ya que son más flexibles y con una conformación más anatómica, no hay que reintervenir para su extracción, y la principal ventaja es que a largo plazo y después de su completa degradación no interfiere en posibles tratamientos futuros, evitando también ser una fuente de infección (Gonzalo *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2015).

Las características que un BDS debería tener para ser considerado el *stent* ideal, serían:

- Fuerzas mecánicas, como la fuerza radial, comparables a las ejercidas por los *stents* metálicos y que dé el suficiente soporte durante el tiempo requerido
- Velocidad de degradación adecuada
- Alta flexibilidad para una fácil inserción

- Buena histocompatibilidad y que produzca poca respuesta inflamatoria
- Capacidad de liberación de fármacos antiproliferativos de manera regulada
- Capacidad para ser detectado mediante métodos de rayos X

5.2.1 Clasificación:

En función de los materiales con los que estén fabricados los *stents* absorbibles, se encuentran 2 grandes grupos:

- *Polímeros sintéticos:*

El polímero sintético es un tipo de material no activo biológicamente, que no produce ningún efecto secundario o daño al cuerpo; es decir que son inertes, bioactivos y biodegradables; y sus principales ventajas es que no promueven la carcinogénesis, teratogénesis, inmunogénesis o toxicidad (Zhu *et al.*, 2017; Gunatillake et a., 2006).

El proceso de degradación del polímero incluye dos fases: la primera es la hidrólisis química del polímero, que es un proceso pasivo en el que las moléculas de agua presentes en el organismo interaccionan con la cadena polimérica rompiendo los enlaces más inestables formando cadenas más simples y monómeros. De este modo se forma un polímero con menor energía, que en un principio va perdiendo peso molecular y pasado un tiempo comenzará con la pérdida de masa. La segunda fase es la activación del metabolismo activo, en la cual las enzimas celulares transforman los monómeros en ácido láctico que será excretado fácilmente del organismo. (Zhu *et al.*, 2017; Gonzalo *et al.*, 2012; Calvo A, 2013). La velocidad de biodegradación depende del tamaño y el tipo de estructura del *stent*, de la temperatura, el pH y el tipo de tejido/líquido corporal (Freudenberg *et al.*, 2004).

Es interesante mencionar la investigación llevada a cabo por Li *et al.* en el año 2017 en la cual se estudió en detalle todo el proceso de degradación de un mismo polímero (que en este caso era de ácido poliláctico/ ácido poliglicólido (PLGA)) pero con dos concentraciones de ácido láctico distintas (uno con el 50% y otro con el 85%) teniendo en cuenta la pérdida de peso molecular y la pérdida de masa en el tiempo. Se concluyó que la estructura química de los polímeros sí que influye en la velocidad de degradación, aun manteniendo las mismas condiciones ambientales. Lo cual lleva a preguntarse cuánto más puede variar si se ve condicionado por las condiciones ambientales de los diferentes tejidos o cuerpos (Li *et al.*, 2017).

Los polímeros sintéticos más utilizados habitualmente debido a su biocompatibilidad y propiedades mecánicas son:

- Ácido poli-láctico (PLA)
- Ácido poli L/D láctico (PLLA/PDLA)
- Ácido poli-glicólido (PGA)
- Polidioxanona (PDX)
- Ácido poli-glicólico/ácido poli-láctico (PGLA)
- Policaprolactona (PCL)

Mientras que el ácido poliglúcido (PGA) y la polidioxanona (PDX) son materiales con un tiempo de degradación relativamente corto (semanas o meses), el ácido poliláctico (PLA) o la policaprolactona (PCL) tienen tiempos de degradación relativamente lentos, pudiendo llegar a meses o años (Zhu *et al.*, 2017).

Deben tenerse en cuenta varias propiedades a la hora de seleccionar uno u otro polímero para la fabricación de *stents* biodegradables, como son la resistencia del polímero, la velocidad de degradación, la toxicidad y la biocompatibilidad.

- *Aleaciones de Metales:*

En comparación con los polímeros sintéticos, los metales aportan una excelente rigidez y resistencia que los hace muy interesantes para la resolución de las enfermedades estenóticas. Por ello se están desarrollando actualmente nuevos materiales para *stents* absorbibles basados en aleaciones de Magnesio (Mg), Hierro (Fe) y Zinc (Zn), ya que son metales presentes de manera natural en el organismo y son biocompatibles. Dentro de los *stents* fabricados en base a aleaciones metálicas, destacan:

- Aleación biodegradable basada en Mg: se trata de un material potencialmente interesante para la aplicación cardiovascular, aunque sus principales inconvenientes son su tiempo de corrosión (que es más corto que el deseado, ya que muchas veces se degrada antes de que la lesión se haya resuelto) y la biocompatibilidad. Hay varias investigaciones encaminadas a encontrar la manera de enlentecer la velocidad de degradación mediante la modificación de la superficie con un revestimiento, en algunos casos con polímeros biodegradables y en otros con fosfato de calcio (Zhu *et al.*, 2017; Monasterio *et al.*, 2017).

- Aleación biodegradable basada en Fe: este tipo de *stent* proporciona una perfecta resistencia mecánica y largo tiempo de degradación, aunque por sí solos se comportan como endoprótesis permanentes y eso no es una propiedad satisfactoria (Zhu *et al.*, 2017).
- Aleaciones biodegradables basadas en Zn: como las aleaciones de Mg o de Fe por sí solos presentan algunos inconvenientes, se empezó a investigar sobre la posibilidad fusionar varios materiales. Varios estudios demuestran el gran potencial de las aleaciones basadas en Zn como material para los *stents* absorbibles (Mostaed *et al.*, 2016).

Tanto si el material es un polímero sintético como una aleación metálica, los *stents* absorbibles pueden ser o no liberadores de fármaco (DES-*Drug-eluting stents*). Éstos, contienen fármacos antiinflamatorios y antiproliferativos, que reducen las tasas de reestenosis, las inflamaciones intensas del tejido adyacente o la hiperplasia tisular.

5.2.2 Aplicaciones actuales:

A día de hoy, en el campo de la medicina humana, ya es extendido el uso de *stents* absorbibles en diferentes órganos del cuerpo. A continuación, se hace un repaso a la evolución que han tenido y las diferentes aplicaciones según su localización y materiales más utilizados:

- *Enfermedad Arterial Coronaria (EAC):*

Es la enfermedad en la que se realizan un mayor número de intervenciones para la implantación de endoprótesis. Diferentes tipos de *stent* han sido investigados y probados, pero los que dan unos mejores resultados son los fabricados con el biopolímero PLLA (ácido poli-L poli-láctico) y la aleación de magnesio. Y aunque se tienen que mejorar los tiempos de degradación de este último, hay estudios como los realizados por Haude *et al.* que revelan que la fuerza mecánica y radial es mucho mejor respecto a las endoprótesis hechas a base de biopolímeros (Tamai *et al.*, 2000; Haude *et al.*, 2016). También se ha demostrado en los estudios de Verheye *et al.* que los *stents* PLLA absorbibles y liberadores de fármacos con muy efectivos, ya que en un periodo de 6-12 mese se pueden ver mejoras tanto en la restauración como la remodelación de los vasos (Verheye *et al.*, 2014).

- *Sistema vascular periférico:*

En esta área, se han llevado a cabo estudios e implantaciones de *stents* absorbibles de manera satisfactoria en casos de obstrucciones o estenosis de arterias de pequeño calibre como la arteria ilíaca, la tibial, la peronea, o la pulmonar entre otras; pero todavía falta por alcanzar la implantación de endoprótesis biodegradables en arterias de gran calibre como la aorta.

En 2004, Uurto *et al.* realizaron un estudio para evaluar un novedoso *stent* absorbible de PLA (ácido poli-láctico) que implantaron en las arterias ilíacas en modelos caninos y porcinos, pero el diseño tanto del dispositivo de implantación como del *stent* necesitaban una mejora, y las propiedades mecánicas de la endoprótesis no estaban del todo claras, dando unos resultados insatisfactorios (Uurto *et al.*, 2004). Fue más adelante cuando Werner *et al.* tuvieron unos resultados muy satisfactorios con la implantación de un *stent* de PLLA en las lesiones de la arteria femoral; al igual que Peeters *et al.* que describió el uso de un *stent* absorbible a partir de aleaciones de magnesio para tratar la isquemia en extremidades (Werner *et al.*, 2014; Peeters *et al.*, 2005).

De este modo, se puede decir que las endoprótesis que se implantan en vasos arteriosos periféricos son del mismo material que en las arterias coronarias, de PLLA y de aleaciones metálicas basadas en magnesio.

Pero en el caso del sistema venoso están más indicados los *stents* de PDX (polidioxanona), ya que inhibe con bastante eficacia la hiperplasia endotelial y que pueden degradarse sin ningún efecto inocuo a las 12 semanas (Zhu *et al.*, 2017).

- *Esófago:*

El esófago, es un órgano que está afectado sobre todo por dos tipos de patologías que pueden resolverse con ayuda de un *stent*: la obstrucción o estenosis, y la fuga o perforación. Suele estar relacionado generalmente con el reflujo esofágico, la ingestión de productos cáusticos, resección de mucosa para la etapa temprana del cáncer de esófago, o la radioterapia entre otras (Álvarez *et al.*, 2015).

En los casos de estenosis esofágicas benignas se usaron por primera vez en 1996 unas endoprótesis absorbibles de PLLA, aunque su fuerza radial no era del todo suficiente y debía de dilatarse posteriormente con balón (Saito *et al.*, 2007). En 2008 se probó el novedoso *stent* ELLA fabricado con PDX, que en un principio mejoró bastante las características del anterior, aunque surgieron algunas complicaciones como vómitos o dolor retroesternal (van Hooft *et al.*, 2011). Es en 2016 cuando Liu *et al.* informaron de un *stent* biodegradable fabricado a partir de una malla metálica de níquel y titanio cubiertas de PLGA (ácido poli-glicólido/poli-láctico) que combina las propiedades biodegradables de los materiales poliméricos y ofrece una fuerza radial parecida a la de los materiales metálicos, con una baja tasa de migración; y que a las 6 semanas se degrada y la fuerza radial baja a cero (Álvarez *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016).

Por otro lado, en los casos de perforación esofágica, en un principio se han venido utilizando los *stents* ELLA con recubrimiento de poliuretano ya que daban buenos resultados,

pero actualmente se está probando y es un modelo prometedor, la endoprótesis compuesta de PLA (ácido poli-áltico) y PCL (poli-caprolactona) desde que Nonaka *et al.* en 2012 probara con gran éxito su implantación en un modelo porcino (Nonaka *et al.*, 2012).

- *Tracto Gastrointestinal:*

Diferentes patologías que afectan al intestino delgado como grueso son resueltas mediante la implantación de *stents*, como tratamientos únicos o como complementos postquirúrgicos. A continuación, se describen algunos ejemplos:

La enfermedad de Crohn es causante de estenosis intestinales debidos a que produce una reacción inflamatoria; y después de varios años de perfeccionamiento, varias investigaciones coincidieron en que la implantación de *stent* absorbibles de la casa ELLA con material de PDX, era un método totalmente factible, seguro y con resultados exitosos para tratar la estenosis de la enfermedad de Crohn (Rodrigues *et al.*, 2013; Karstensen *et al.*, 2014).

La estenosis anastomótica rectal es otro de los desafíos que tienen los *stents* ya que ha habido estudios como los de Repici *et al.*, que revelaron que en esta ubicación las endoprótesis absorbibles no tenían tan buenos resultados como en otras áreas; había elevadas tasas de migración, en algunos casos se degradaban con demasiada rapidez y en otros tenía lugar una re-estenosis muy temprana teniendo que ser intervenidos de nuevo (Repici *et al.*, 2013). Actualmente existe mucha controversia en la resolución de esta patología, pero se sigue investigando sobre el uso de *stents* para evitar la estenosis después de realizar la anastomosis rectal.

- *Vías Biliares:*

Las principales causas de las estenosis benignas en las vías biliares son las estenosis postquirúrgicas y las secundarias a pancreatitis crónicas. El tratamiento de elección para su resolución es la endoscopia (Álvarez *et al.*, 2015), y aunque el *stent* absorbible en la clínica no está bien establecido, es una de las áreas de investigación principal y estudios como los de Grolich *et al.* en modelo porcino sí que obtuvieron buenos resultados y afirman que la implantación de endoprótesis biodegradables es el futuro para la resolución de las estenosis biliares de carácter benigno (Grolich *et al.*, 2015).

Por otro lado, en las lesiones de tipo maligno en las vías biliares sí que está indicado el uso de *stents* absorbibles pero hechos a base de aleaciones de magnesio, debido a su alta tasa de corrosión y degradación (Zhu *et al.*, 2017).

- *Tracto ureteral y uretral:*

La investigación y aplicación clínica de *stents* en estas localizaciones ha sido de bastante éxito y uno de los lugares de elección a la hora de probar nuevos diseños en personas debido a que tiene un riesgo relativamente bajo. Los primeros *stents* absorbibles en implantarse en los uréteres o la uretra eran de materiales como PLA, PGA, o PLLA/PLGA, para tratar enfermedades como la retención urinaria postoperatoria a causa de la hiperplasia prostática benigna, la estenosis ureteral grave o la vejiga neurogénica. De todas maneras, no siempre dan el resultado buscado y suele haber complicaciones. Actualmente la investigación se centra en los *stents* absorbibles liberadores de fármacos, dentro de los cuales destacan los recubiertos de indometacina y ciprofloxacina para evitar la fibrosis uretral a largo plazo (Zhu *et al.*, 2017).

- *Árbol traqueobronquial:*

Las dos principales patologías que afectan a esta zona y que está indicado el uso de *stents* son la malacia o traqueomalacia y la estenosis traqueobronquial benigna (secundaria a otra lesión como la traqueotomía o la intubación endotraqueal). Estas enfermedades afectan sobre todo a niños y son de carácter pasajero, es decir, el tratamiento es temporal hasta que se recupera su rigidez o es posible el tratamiento quirúrgico definitivo. El material de fabricación de las endoprótesis comúnmente utilizado en tráquea y bronquios es la silicona, pero tiene mucha tasa de migración y promueve la creación de tapones mucosos. El tratamiento con *stents* absorbibles hechos de PDX puede ser una opción muy interesante y así lo indican Cuestas *et al.* después de haber realizado una implantación de un *stent* biodegradable SX-ELLA en un niño con broncomalacia (Cuestas *et al.*, 2018).

Actualmente, la investigación de los BDS se centra en:

- La mejora de la resistencia mecánica de la estructura y la regulación de la velocidad de degradación (Jaekel *et al.*, 2011; Fernández *et al.*, 2014).
- La aplicación de diversas técnicas de recubrimiento de las aleaciones de Mg especialmente para alargar su tiempo de biodegradación *in vivo* (Zhu *et al.*, 2017).
- La mejora de sistemas liberadores de fármacos completamente biodegradables de manera sostenida (Zhu *et al.*, 2017).

5.3 Resultados del sistema de implantación de *stent*:

El resultado del estudio del método de implantación de los *stents* en la tráquea de animales de experimentación (*Oryctolagus cuniculus*) fue de gran éxito. En primer lugar, cabe destacar que no hubo complicaciones durante las sesiones de implantación y la tasa de supervivencia de los animales fue del 100%.

En segundo lugar, la técnica de mínima invasión utilizada (percutánea) resultó ser rápida, sencilla y con un mínimo de trauma y dolor. Otros estudios como el de Serrano *et al.* en el que se implantaron *stents* en tráqueas de conejos mediante la misma técnica, demuestran que la vía percutánea es una técnica factible (Serrano *et al.*, 2016)

Y, en tercer lugar, el sistema liberador de *stents* se hizo muy manejable, con ayuda de la fluoroscopia se implantaron todas las endoprótesis con éxito de manera segura y eficaz.

Otros métodos de implantación como la broncoscopia o la incisión traqueal, llevada a cabo en estudios como los de Schopf *et al.*, Chao *et al.* o Liu *et al.*, son más traumáticos e invasivos, provocan una respuesta inflamatoria mucho más reseñable debido que la colocación del *stent* se realiza mediante una incisión a la altura cervical de la tráquea de varios anillos traqueales que luego deben ser suturados (Schopf *et al.*, 2018; Chao *et al.*, 2013 o Liu *et al.*, 2011).

También cabe mencionar que estos estudios nombrados utilizaron *stents* no autoexpandibles, con materiales plásticos tales como la silicona. Esta sería una ventaja de las endoprótesis de polidioxanona utilizadas en este trabajo, que permiten su total introducción en un sistema liberador de menores dimensiones, que hace posible el método percutáneo (Schopf *et al.*, 2018; Chao *et al.*, 2013 o Liu *et al.*, 2011).

6 CONCLUSIONES

6.1 Conclusiones:

- El *stent* absorbible, independientemente de su material de fabricación, puede tener un gran futuro para la resolución de enfermedades estenóticas de carácter benigno o pasajeras, evitando las principales complicaciones derivadas de los *stents* convencionales.
- Tanto los biopolímeros como las aleaciones metálicas son materiales con un gran potencial, ya que no actúan como cuerpos extraños en el organismo, desaparecen del todo sin dejar residuos evitando así reacciones adversas a largo plazo.
- El PLLA y la aleación de magnesio parecen ser los materiales de fabricación de *stents* que ofrecen resultados más prometedores.
- El método de implantación percutánea de un *stent* absorbible y auto-expandible es un sistema factible, sencillo y reproducible a la hora de trabajar en el árbol traqueobronquial.
- Las principales localizaciones donde es factible la implantación de *stents* absorbibles son el sistema vascular, el esófago, las vías biliares, el tracto ureteral y uretral, y el árbol traqueobronquial.

6.2 Conclusions:

- The absorbable stent, regardless of its fabrication material, has a great future for the resolution of benign stenosis disease or transitory diseases, avoiding the main complications derived from conventional stents.
- Both biopolymers and metal alloys are materials with a great potential, because they don't act as a strange body in the organism, they disappear completely without leaving residues thus avoiding adverse long-term reactions.
- The PLLA and magnesium alloy seems to be the stent fabrication materials that offer the most promising results.
- The method of percutaneous implantation of an absorbable and self-expandable stent is a feasible and simple system that is worth working in the tracheobronchial tree.
- The main locations where the implantation of absorbable stents is feasible are the vascular system, the esophagus, the biliary tract, the ureteral and urethral tracts, and the tracheobronchial tree.

7 VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha dado la oportunidad de aprender y profundizar mi conocimiento en el campo de la cirugía, una de las especialidades de la medicina veterinaria que me causa interés. En segundo lugar, me ha permitido informarme de la situación actual de los *stents* absorbibles y las futuras aplicaciones que pueden tener, tanto en medicina humana como veterinaria. También de lo difícil e importante que es el campo de la investigación para poder seguir mejorando técnicas de resolución de enfermedades o para proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes.

Otra de las cosas que he aprendido con la elaboración de este trabajo es a realizar una búsqueda de información científica usando bases de datos, a elaborar una revisión bibliográfica de manera correcta y a mejorar el uso y dominio del lenguaje técnico científico tanto en inglés como en español.

Y para acabar, dar las gracias a mis tutores, la Dra. Carolina Serrano Casorrán y Sergio Rodríguez Zapater por haberme dado la oportunidad de participar en una pequeña parte de un proyecto de mayores dimensiones y haberme hecho partícipe de las sesiones de implantación de *stents*, de las que tanto he disfrutado y aprendido.

8 BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez Ó, Castaño Llano R, Restrepo D. Stents autoexpandibles biodegradables en endoscopia intervencionista gastrointestinal y pancreatobiliar: Estado actual. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2015;30(2):178-186.
- Bellver S. Historia y evolución de la angioplastia y el stent. 2015; Available at: <http://www.ondanaranjacope.com/opiniones/id808-historia-y-evolucion-de-la-angioplastia-y-el-stent.html>.
- Calvo A. Análisis y simulación numérica del proceso de biodegradación por hidrólisis de biopolímeros en aplicaciones biomédicas [Proyecto fin de carrera]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2013. Disponible en: <http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/5275/>
- Chao Y, Liu K, Wang Y, Huang Y, Liu S. Biodegradable cisplatin-eluting tracheal stent for malignant airway obstruction: in vivo and in vitro studies. *Chest* 2013;144(1):193-199
- Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, *et al.* Biodegradable airway stent for the treatment of bronchial obstruction in the child. Case report. *Archivos argentinos de pediatría* 2018;116(1):125-129.
- Deora, S. The story of 'STENT': From noun to verb. *Indian Heart Journal* 2016;68(2):235.
- Fernández J, Larrañaga A, Etxeberria A, Wang W, Sarasua JR. A new generation of poly(lactide/ε-caprolactone) polymeric biomaterials for application in the medical field. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2014;102(10):3573-3584.
- Freudenberg S, Rewerk S, Kaess M, Weiss C, Dorn-Beinecke A, Post S. Biodegradation of Absorbable Sutures in Body Fluids and pH Buffers. *ESR* 2004;36(6):376-385.
- Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, *et al.* Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66(21):2298-2309
- Gonzalo N, Macaya C. Absorbable stent: focus on clinical applications and benefits. *Vascular health and risk management* 2012; 8:125-132.
- Grolich T, Crha M, Novotný L, Kala Z, Hep A, Nečas A, *et al.* Self-expandable biodegradable biliary stents in porcine model. *Journal of Surgical Research* 2015;193(2):606-612.
- Gunatillake P, Mayadunne R, Adhikari R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. In: El-Gewely MR, editor. *Biotechnology Annual Review: Elsevier*; 2006. p. 301-347.
- Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, *et al.* Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients

with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *The Lancet* 2016;387(10013):31-39.

- Jaekel DJ, MacDonald DW, Kurtz SM. Characterization of PEEK biomaterials using the small punch test. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2011; 4(7):1275-1282.
- Karstensen JG, Vilmann P, Hendel J. Successful endoscopic treatment of a 12-cm small-bowel Crohn stricture with a custom-made biodegradable stent. *Endoscopy* 2014;46 Suppl 1 UCTN:227.
- Li J, Nemes P, Guo J. Mapping intermediate degradation products of poly (lactic-co-glycolic acid) in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2017;106(3):1129-1137.
- Liu J, Shang L, Liu J, Qin C. A novel biodegradable esophageal stent: results from mechanical and animal experiments. *American journal of translational research* 2016;8(2):1108.
- Liu K, Liu Y, Peng Y, Liu S. Experimental absorbable stent permits airway remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(2):463-468.
- Monasterio N, Ledesma JL, Aranguiz I, Garcia-Romero A, Zuza E. Analysis of electrodeposition processes to obtain calcium phosphate layer on AZ31 alloy. *Surface and Coatings Technology* 2017; 319:12-22.
- Mostaed E, Sikora-Jasinska M, Mostaed A, Loffredo S, Demir AG, Previtali B, *et al.* Novel Zn-based alloys for biodegradable stent applications: Design, development and in vitro degradation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2016; 60:581-602.
- Nonaka K, Miyazawa M, Aikawa M, Akimoto N, Koyama I, Ikada Y, *et al.* Experimental trial for perforation caused by esophageal endoscopic submucosal dissection using a biodegradable polymer stent in an animal model. *Digestive Endoscopy* 2012;24(4):286-286.
- Peeters P, Bosiers M, Verbist J, Deloose K, Heublein B. Preliminary Results after Application of Absorbable Metal Stents in Patients with Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 2005;12(1):1-5.
- Repici A, Pagano N, Rando G, Carlino A, Vitetta E, Ferrara E, *et al.* A retrospective analysis of early and late outcome of biodegradable stent placement in the management of refractory anastomotic colorectal strictures. *Surg Endosc* 2013;27(7):2487-2491.
- Rodrigues C, Oliveira A, Santos L, Pires E, Deus J. Biodegradable stent for the treatment of a colonic stricture in Crohn's disease. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2013;5(5):265-269.

- Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T, *et al.* Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-L-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World J Gastroenterol* 2007;13(29):3977-3980.
- Schopf LF, Fraga JC, Porto R, Santos LA, Marques DR, Sanchez PR, *et al.* Experimental use of new absorbable tracheal stent. *J Pediatr Surg* 2018;53(7):1305-1309.
- Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-Panadero F, de Blas I, Laborda A, Gregorio MAd. Tracheal Self-Expandable Metallic Stents: A Comparative Study of Three Different Stents in a Rabbit Model. *Arch Bronconeumol* 2016;52(3):123-130.
- Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2008;5(3):142-152.
- Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, *et al.* Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000;102(4):399-404.
- Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. *Rev Esp Cardiol* 2018;71(05):312-319.
- Uurto I, Juuti H, Parkkinen J, Kellomäki M, Keski-Nisula L, Nevalainen T, *et al.* Biodegradable Self-Expanding Poly-L/D-Lactic Acid Vascular Stent: A Pilot Study in Canine and Porcine Iliac Arteries. *J Endovasc Ther* 2004;11(6):712-718.
- van Boeckel, Petra G. A., Vleggaar FP, Siersema PD. A Comparison of Temporary Self-Expanding Plastic and Biodegradable Stents for Refractory Benign Esophageal Strictures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011; 9(8):653-659.
- van Hooft JE, van Berge Henegouwen, Mark I., Rauws EA, Bergman JJ, Busch OR, Fockens P. Endoscopic treatment of benign anastomotic esophagogastric strictures with a biodegradable stent. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;73(5):1043-1047.
- Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, *et al.* A Next-Generation Bioresorbable Coronary Scaffold System: From Bench to First Clinical Evaluation: 6- and 12-Month Clinical and Multimodality Imaging Results. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014;7(1):89-99.
- Werner M, Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Schmidt A, Sievert H, *et al.* Evaluation of the Biodegradable Peripheral Igaki-Tamai Stent in the Treatment of De Novo Lesions in the Superficial Femoral Artery: The GAIA Study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014;7(3):305-312.
- Zhu Y, Yang K, Cheng R, Xiang Y, Yuan T, Cheng Y, *et al.* The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. *Materials Today* 2017;20(9):516-529.