



Órgano oficial de SIDI y SERVEI



Implantación de *stents* biodegradables traqueales en animal de experimentación. Descripción de la técnica

Tracheal biodegradable *stents* implantation in experimental animals. Technique description

Rodríguez Zapater S*, López Mínguez S, Bonastre C, Fuente S, Guirola JA, Serrano Casorrán C

Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión (GITMI)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

DOI

10.30454/2530-1209.2019.2.5

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido: 17 de enero de 2019

Aceptado: 16 de abril de 2019

Disponible *online*: 1 de julio de 2019

PALABRAS CLAVE

Radiología Intervencionista
Veterinaria

KEYWORDS

Veterinary interventional radiology

| RESUMEN

Objetivo: Describir una técnica segura y poco traumática para la implantación de un *stent* biodegradable de polidioxanona en un modelo animal.

Material y métodos: Se utilizaron 19 conejos a los que se les implantó un *stent* biodegradable para evaluar la reactividad traqueal. Los *stents* fueron cargados manualmente en el sistema liberador en el momento de la intervención. Bajo anestesia general se implantó el *stent* mediante técnica Seldinger. Para ello se puncionó la tráquea previa exposición quirúrgica, se introdujo una guía y sobre ella se avanzó un dilatador y por último el sistema liberador del *stent* que se colocó bajo control fluoroscópico.

Resultados: El procedimiento fue un éxito en el 100 % de los casos. Solo aparecieron complicaciones leves: desgarro al dilatar (n=1) y dificultad al retirar la guía (n=2).

Conclusiones: Está técnica es segura y efectiva para la implantación traqueal en conejo de *stents* biodegradables de polidioxanona.

| ABSTRACT

Purpose: To describe a safe and less traumatic technique for deployment of a polydioxanone biodegradable *stent* in an animal model.

Material and Method: 19 rabbits were implanted with a biodegradable *stent* to assess the tracheal reactivity. At the time of the intervention, the *stents* were loaded manually into the delivery systems. Under general anesthesia the *stent* was implanted by the Seldinger technique. For that purpose, the trachea was surgically exposure and punctured, under fluoroscopic control the guidewire was advanced and over it a dilator was introduced before the delivery system of the *stent* was advanced.

Results: The procedure was a success in 100 % of the cases. Only minor complications were appeared: tear when dilating (n=1) and difficulty by removing the guidewire (n=2).

Conclusions: This technique is safe and effective for the tracheal implantation of polydioxanone biodegradable *stents* in rabbits.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: rzapater@unizar.es (Rodríguez Zapater S)

INTRODUCCIÓN

El uso de stents metálicos en las estenosis traqueo-bronquiales benignas consigue una rápida mejoría de los síntomas respiratorios^{1,2}. Sin embargo, a largo plazo ocasionan importantes complicaciones (sobrecrecimiento, granuloma, fractura)³⁻⁵. Su principal problema es que, al quedar incluidos en el epitelio, su retirada es complicada y agresiva^{4,6}. Por ello la FDA en 2005 emitió un aviso previniendo de su uso en la patología benigna traqueobronquial⁷.

Como alternativa a los stents metálicos se están empleando stents de silicona y stents mixtos. Los stents de silicona son baratos y se pueden retirar con facilidad, pero requieren de broncoscopia rígida bajo anestesia general para su colocación, tienen un diámetro interno pequeño en relación con su diámetro externo, impiden el lavado traqueobronquial y las migraciones son frecuentes^{3,5,6,8,9}. Los stents mixtos suponen un punto medio entre ambos tipos de stent. Al estar contruidos como un stent metálico cubierto por un polímero, son autoexpandibles, por lo que pueden implantarse a través de un broncoscopio flexible o bajo control fluoroscópico sin necesidad de anestesia general. No obstante, siguen presentando el problema de impedir el lavado traqueobronquial, además del de las migraciones en el caso de los stents completamente cubiertos, y de la dificultad de retirarlos, así como el riesgo de aparición de granulomas en los stents con los extremos descubiertos^{5,8-10}.

Los stents biodegradables podrían ser una alternativa terapéutica en este tipo de patologías. El objetivo de este tipo de stents es mantener la luz abierta mientras sea necesario y desaparecer cuando no son necesarios¹¹. Estos stents están fabricados en polímeros biodegradables o en metales corrosibles¹². Tanto en las vías aéreas como en otros territorios no vasculares, uno de los stents biodegradables más estudiados son los fabricados en polidioxanona¹³⁻¹⁵. Estos stents, al tener un diseño similar a los stents metálicos teóricamente deberían tener: facilidad de implantación, conservación del lavado traqueobronquial al no estar cubiertos y una luz interior grande respecto a la exterior; al mismo tiempo que se evitarían los problemas relacionados con la retirada de los stents metálicos. El conejo es el animal de experimentación en el que se suelen realizar los estudios en vías aéreas. Esto es debido a que su epitelio traqueal es muy reactivo y semejante al humano. Además son animales de fácil manejo, adquisición y mantenimiento^{16,17}.

En este modelo animal el acceso percutáneo por punción traqueal directa es una técnica de implantación de stents

traqueales segura¹⁷. Sin embargo, los stents de polidioxanona tienen una serie de características (mayor grosor del liberador y necesidad de montar el stent en el liberador inmediatamente antes de la implantación) que hacen que dicha técnica deba ser modificada para poder implantar este tipo de stents en conejos.

Este artículo presenta una técnica para la implantación de stents biodegradables de polidioxanona en animal de experimentación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento que se describe ha sido empleado dentro de un estudio en el que se está evaluado la reactividad traqueal ante la implantación de un stent biodegradable de polidioxanona. Este procedimiento se realizó en 19 conejos de raza neocelandesa, todos ellos hembras adultas. El diámetro medio de la luz traqueal fue de $6,29 \pm 0,70$ mm.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo la licencia de proyecto PI 49/16 aprobado por el Comité de Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza. El cuidado y uso de los animales se realizó de acuerdo con la Política Española de Protección Animal RD 53/2013, que cumple con la Directiva de la Unión Europea 2010/63 sobre la protección de animales utilizados con fines experimentales y otros fines científicos.

SELECCIÓN DEL STENT

La prótesis seleccionada fue un stent biodegradable de polidioxanona de 8×30 mm (ELLA-CS sro, Hradec Králové, República Checa). Debido a que la polidioxanona es radiotransparente el stent tiene una marca radiopaca de oro en cada extremo para visualizarlo bajo control fluoroscópico. Para evitar que el stent conserve la forma comprimida al ser liberado, viene desplegado fuera del sistema liberador.

El sistema liberador tiene un diámetro externo de 11,8 F (3,89 mm) y una longitud activa de 600 mm, además presenta un canal para un guía de 0,035". Esta formado por una vaina dentro de la cual se encuentra el pistón del empujador sobre el cual debe montarse la prótesis antes de implantarla. (figura 1).

El stent se carga en el liberador en el momento que va a utilizarse. En primer lugar, se avanza el pistón del empujador fuera de la vaina. En el extremo de la vaina se acopla el tubo de compresión. El stent se coloca sobre la bobina del pistón, se comprime con los dedos para que entre por dentro del tubo de compresión, mientras se tira del mango para envainar la prótesis dentro del liberador

(figura 2). El stent queda cargado dentro del liberador sin ajustarse al espacio reservado para él (figura 3).

ANESTESIA Y PREPARACIÓN DEL ANIMAL

Los animales fueron anestesiados mediante la inyección intramuscular de una combinación de medetomidina (Sedator®, Eurovet Animal Health, Holanda) (0,5 mg/kg) y ketamina (Imalgene 1000®, Meril, España) (25 mg/kg). Se utilizó una mascarilla laríngea (v-gel®, docsinnovent®, Reino Unido) con el fin de mantener el control de la vía aérea y oxigenar al paciente sin interferir con los procedimientos que se realizaron en la tráquea. En los casos en los que el procedimiento fue más largo de 20 minutos

se administró una dosis intramuscular extra de ketamina (0,5 mg/kg). Durante todo el procedimiento los animales fueron monitorizados.

PROCEDIMIENTO

Los animales fueron posicionados en decúbito dorsal, con el cuello elevado y en hiperextensión y con las extremidades anteriores dirigidas hacia caudal.

Se realizó una incisión de 1 cm en la piel a nivel del cricoides - tráquea craneal; y se disecaron los tejidos hasta exponer la cara ventral de la tráquea. Con un catéter periférico de 18 G (Introcan® B. Braun, Alemania) se puncionó entre los dos anillos traqueales más craneales. A través del catéter periférico se administraron 0,15 ml de lidocaína 5 % (B. Braun, España) y se avanzó, bajo control fluoroscópico, una guía teflonada de 0,035" con punta en J (Starter™ Guidewire, Boston Scientific, Irlanda) bañada en lidocaína. (figura 4)

El acceso fue ampliado ligeramente con una hoja de bisturí del número 11 y sobre la guía se avanzó un dilatador de 12 F para adaptar el acceso al diámetro del sistema liberador. Finalmente se avanzó el sistema liberador cargado con el stent. (figura 5).

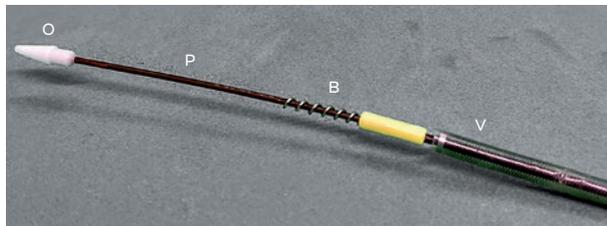


Fig.1: Extremo distal sistema liberador. O: Oliva; P: Pistón del empujador; B: Bobina; V: Vaina



Fig.2: Carga del stent.



Fig.3: Stent cargado.

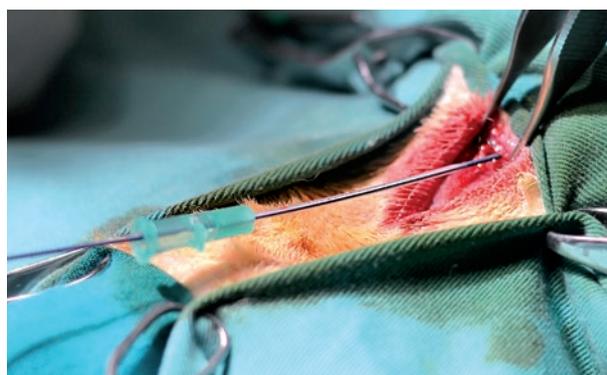


Fig.4: Punción traqueal y comienzo técnica Seldinger



Fig.5: Avance del sistema liberador sobre la guía.

Bajo guía fluoroscópica, utilizando las marcas radiopacas como referencia, se liberó el stent al menos 1 cm craneal a la carina. (Figura 6) Antes de retirar el liberador se envainaba el pistón dentro de la vaina.

Después de retirar el liberador y la guía con precaución para evitar mover el stent, se cerró el acceso traqueal mediante un único punto simple con una sutura de gli-conato de 4/0 que abarcaba el anillo craneal y el anillo caudal al acceso (figura 7) y se suturó la incisión con sutura intradérmica con el mismo material.

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

RESULTADOS

Ningún animal murió durante el procedimiento ni aparecieron complicaciones graves.

Como complicaciones leves, en un animal se produjo un desgarro de un anillo traqueal al dilatar el acceso por lo que fueron necesarios dos puntos en lugar de uno para cerrar el defecto; y en dos animales hubo dificultades para retirar la guía debido a que la punta en J se enganchó en la malla del stent. En todos los casos se resolvieron sin dificultad.

DISCUSIÓN

El conejo es un modelo animal ampliamente empleado en los estudios de la vía aérea. Diversos tipos de prótesis, tanto intraluminales como extraluminales, han sido testadas en este modelo¹⁸⁻²⁰.

En el estudio que se presenta, la técnica empleada fue un éxito en el 100 % de los casos, no produciéndose

muerres ni complicaciones graves en ninguno de los 19 animales en los que se realizó, por lo tanto se trata de una técnica segura y reproducible.

Solo aparecieron complicaciones menores en 3 animales. En uno de ellos se produjo un pequeño desgarro en la tráquea al dilatar el acceso por lo que fueron necesarios dos puntos de sutura en lugar de uno, sin tener ninguna repercusión clínica. Esta complicación se evita realizando una correcta ampliación del acceso con un bisturí del número 11 previamente a la dilatación. Los otros dos casos de complicaciones menores fueron debidas a dificultades en la extracción de la guía debido a que la punta en J se enganchó en el stent, pero fueron resueltas fácilmente redirigiendo la guía. Esta guía teflonada con punta en J se seleccionó en lugar de una hidrofílica como se describe en la implantación de stents metálicos en otros estudios^{17,19}, debido a la necesidad de tener un mayor soporte durante la liberación del stent, y la punta en J permite proteger a la tráquea y los bronquios de posibles perforaciones.

Serrano *et al.* presentaron un estudio en el que comparaban tres técnicas diferentes para la implantación de stents traqueales en conejos: peroral, a través de una traqueostomía y percutánea. En la implantación peroral, que es la más similar al procedimiento en un paciente, observaron dificultades técnicas debidas a la anatomía del conejo e interferencias en la anestesia. La traqueostomía evita estos problemas, pero supone un mayor trauma con su riesgo quirúrgico e interferencias con los resultados del estudio debidos a la cicatrización. Por ello concluyen que la implantación percutánea mediante punción directa es la mejor opción¹⁷. Siguiendo estas conclusiones, en primer lugar, se planteó realizar la

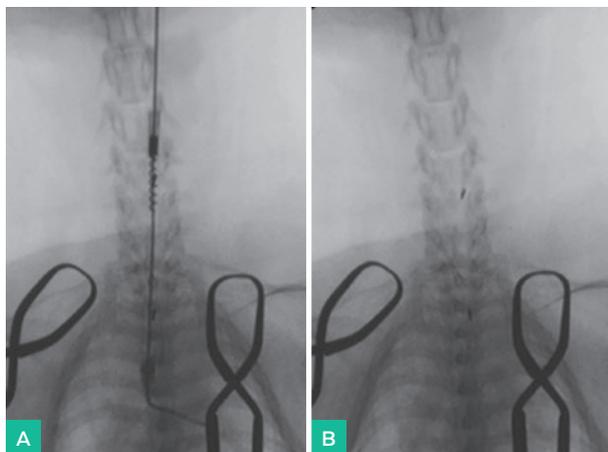


Fig.6. Liberación del stent bajo control fluoroscópico. A: Sistema liberador cargado; B: Stent liberado.



Fig.7. Cierre del acceso.

implantación de los stents biodegradables mediante la técnica percutánea. Sin embargo, las características del liberador obligó a seleccionar otra técnica. Los sistemas liberadores de los stents metálicos empleados en estudios en conejo tienen un diámetro de 6-8 F, mientras que el liberador empleado en este estudio tiene 11,8 F, un diámetro relativamente grande para la luz traqueal de los conejos (6 mm). Debido a este diámetro y a la mayor rigidez del propio liberador se decidió exponer quirúrgicamente la tráquea antes de hacer el acceso por punción. De esta manera se consigue un mayor control y permite realizar el cierre del defecto causado por el liberador en la tráquea para evitar enfisema.

En otro estudio en el que han empleado stents biodegradables no han tenido este problema ya que han optado por el acceso peroral²¹. Otros stents biodegradables han sido testados en conejos implantándose a través de una traqueostomía longitudinal que abarcando varios anillos traqueales debido a las características del stent estudiado o con la intención de crear simultáneamente un modelo de estenosis²²⁻²⁴. Kawahara *et al.* emplearon una traqueotomía incidiendo en el punto de una anastomosis que habían realizado siete días antes para crear un modelo de estenosis²⁵. En el caso expuesto caso se prefirió evitar el acceso peroral con el fin de tener controlada la vía aérea y poder oxigenar al paciente, procurando además realizar una cirugía lo menos traumática posible.

Otras dificultades observadas estaban relacionadas con el hecho de que la prótesis deba ser montada manual-

mente. Esto ocasionó que el stent no siempre quedaba en la misma posición. Además, al ser el espacio para cargar el stent en el liberador mayor que la longitud del stent comprimido y tener el liberador una oliva de gran tamaño, ofrecía poco margen a la hora de liberar el stent a una determinada altura de la tráquea. De este modo se corría el riesgo de, por un lado, introducir demasiado profundo el liberador llegando a un bronquio; o por otro lado, que al retirar la vaina, la bobina del pistón quedara en el acceso traqueal aumentando el traumatismo sobre el acceso.

Se considera que con el empleo de esta técnica para implantar un stent traqueal en conejos con un dispositivo relativamente grande, se alcanza un compromiso entre el mayor control, aunque mayor trauma, que aporta la técnica de la traqueostomía y el mínimo trauma posible sobre la tráquea que aporta la técnica de Seldinger.

Como conclusión, la combinación de la exposición quirúrgica de la tráquea con la implantación del stent mediante técnica Seldinger es una técnica segura, efectiva y reproducible para la implantación de este stent biodegradable de polidioxanona en conejos.

AGRADECIMIENTO

Un especial agradecimiento a Celia Claver por las fotografías del procedimiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Husain SA, Finch D, Ahmed M, Morgan A, Hetzel MR. Long-Term Follow-Up of Ultraflex Metallic Stents in Benign and Malignant Central Airway Obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1251-6.
- Maeda K, Ono S, Tazuke Y, Baba K. Long-term outcomes of congenital tracheal stenosis treated by metallic airway stenting. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):293-6.
- Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J.* 2002;19(2):356-73.
- Noppen M, Van Renterghem D, Vanderstraeten P. The wrong stent at the wrong time: A cautionary tale. *Respiration.* 2003;70(3):313-6.
- Fortin M, MacEachern P, Hergott CA, Chee A, Dumoulin E, Tremblay A. Self-expandable metallic stents in nonmalignant large airway disease. *Can Respir J.* 2015;22(4):235-6.
- Rampey AM, Silvestri GA, Gillespie MB. Combined endoscopic and open approach to the removal of expandable metallic tracheal stents. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;133(1):37-41.
- Food and Drug Administration. FDA public health notification: complications from metallic tracheal stents in patients with benign airway disorders [Internet]. Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health; 2005 [cited 2018 Mar 15]. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/2017011190626/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062115.htm>
- Madan K, Dhooira S, Sehgal IS, Mohan A, Mehta R, Pattabhiraman V, et al. A Multicenter Experience with the Placement of Self-Expanding Metallic Tracheobronchial Stents. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2016;23(1):29-38.

9. Folch E, Keyes C. Airway stents. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2018;7(2):273-83. Available from: www.annalscts.com
10. Marchese R, Poidomani G, Paglino G, Crimi C, Lo Nigro C, Argano V. Fully covered self-expandable metal stent in tracheobronchial disorders: Clinical experience. *Respiration*. 2015;89(1):49-56.
11. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2006;18(2):70-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446520>
12. Im SH, Jung Y, Kim SH. Current estatus and future direction of biodegradable metallic and polymeric vascular scaffolds for next-generation stents [Internet]. Vol. 60, *Acta Biomaterialia*. Elsevier; 2017, p. 3-22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706117304567?via%3Dihub>
13. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, Van Boeckel PG, Romeo F, Pagano N, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: The BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010;72(5):927-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2010.07.031>
14. Mauri G, Michelozzi C, Melchiorre F, Poretti D, Pedicini V, Salvetti M, et al. Benign biliary strictures refractory to estándar bilioplasty treated using polydioxanone biodegradable biliary stents: retrospective multicentric data analysis on 107 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2016;26(11):4057-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4278-6>
15. 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* [Internet]. 2015;15(1):164. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690793> %5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4687362>
16. Jones MC, Rueggeberg FA, Faircloth HA, Cunningham AJ, Bush CM, Prosser JD, et al. Defining the biomechanical properties of the rabbit trachea. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2352-8.
17. Serrano C, Lostalé F, Laborda A, Fernández R, Arrazola JR, Rodríguez F, et al. Acceso a la vía aérea alta del animal de experimentación. Modelo útil para tratamiento intervencionista intratraqueal en el Conejo. *Intervencionismo*. 2011;11(2):18-22.
18. Choi JS, Kim JM, Kim JW, Kim YM, Park IS, Yang SG. Prevention of tracheal inflammation and fibrosis using nitinol stent coated with doxycycline. *Laryngoscope* [Internet]. 2018 Jul 1;128(7):1558-63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.27028>
19. Serrano C, Lostalé F, Rodríguez-Panadero F, de Blas I, Laborda A, Gregorio MA de. Tracheal Self-Expandable Metallic Stents: A Comparative Study of Three Different Stents in a Rabbit Model. *Arch Bronconeumol (English Ed)* [Internet]. 2016 Mar;52(3):123-30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157921291500213X>
20. Gorostidi F, Courbon C, Burki M, Reinhard A, Sandu K. Extraluminal biodegradable splint to treat upper airway anterior malacia: A preclinical proof of principle. *Laryngoscope* [Internet]. 2018 Feb 1;128(2):E53-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.26857>
21. Novotny L, Crha M, Rauser P, Hep A, Misik J, Necas A, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):437-44.
22. Liu KS, Liu YH, Peng YJ, Liu SJ. Experimental absorbable stent permits airway remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011;141(2):463-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.08.008>
23. Ng Anthony HC, Ng Nelson SP, Zhu GH, Lim LHY, Venkatraman SS. A fully degradable tracheal stent: In vitro and in vivo characterization of material degradation. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2012;100 B(3):693-9.
24. Zhu GH, Ng AHC, Venkatraman SS, Boey FYC, Wee ALY, Trasti SL, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope* [Internet]. 2011 Oct;121(10):2234-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823127>
25. Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(12):1967-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.020>