



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ANÁLISIS HISTOLÓGICO Y GEONÓMICO ESTRUCTURAL DE LA  
ESTENOSIS TRAQUEAL SECUNDARIA A INTUBACIÓN PROLONGADA EN  
PACIENTES SOMETIDOS A TRAQUEOPLASTIA”.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de:

**CIRUJANO CARDIOTORACICO**

PRESENTA

**DRA. EURÍDICE ROBLES PÉREZ**

Tutor

**Dr. José Alejandro Avalos Bracho**

Subdirección Médica  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

México, D.F. 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **ASESOR**

**Dr. José Alejandro Avalos Bracho**  
**Subdirección Médica**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

---

## **COLABORADORES**

**Dra. Erica Sagrario Peña Mirabal**  
**Departamento de Anatomía Patológica**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

---

**Dr. Federico Ávila Moreno**  
**Departamento de Investigación en Microbiología**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

---

**Dr. Fernando Cano Valle**  
**Director General**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dr. José Morales Gómez**  
**Profesor titular del curso de Cirugía de Tórax**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dr. José de Jesús Villalpando Casas**  
**Director de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Dra. Renata Báez Saldaña**  
**Jefe de Departamento de Enseñanza de Posgrado**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**“ANÁLISIS HISTOLÓGICO Y GEONÓMICO ESTRUCTURAL DE LA  
ESTENOSIS TRAQUEAL SECUNDARIA A INTUBACIÓN PROLONGADA  
EN PACIENTES SOMETIDOS A TRAQUEOPLASTIA”.**

# CONTENIDO

	Paginas
• RESUMEN	1
• INTRODUCCIÓN	3
• JUSTIFICACIÓN	8
• HIPOTESIS	10
• OBJETIVOS	11
• MATERIAL Y MÉTODOS	12
• RESULTADOS	15
• DISCUSIÓN	18
• CONCLUSIONES	21
• BIBLIOGRAFÍA	22
• ANEXOS	24

## RESUMEN

El eje de la patogénesis de la estenosis traqueal posterior a intubación prolongada es la isquemia-necrosis por presión de la mucosa traqueal. Esta lesión desencadena procesos celulares dinámicos de cicatrización que intentan estabilizar la herida con producción, regulación y control de mediadores de la inflamación. Sin embargo a nivel histológico resulta indispensable profundizar sobre la aparición de distintos elementos tisulares que convierten a las lesiones de estenosis traqueal, ampliamente heterogéneas y señalan la conveniencia de una detallada descripción histopatológica.

Existen indicios biológicos y celulares que ayudan a explicar la fisiopatogenia de la estenosis traqueal posterior a intubación prolongada. En este sentido, se sabe que la sobre-expresión del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- $\beta$ ) isoforma 1, se asocia a desordenes caracterizados por inflamación y fibrosis; mientras que el aumento en la expresión de TGF- $\beta$  isoforma 3 se asocia con recuperación tisular laringea en modelos animales.

A nivel genético TGF- $\beta$  es capaz de activar al gen promotor de la respuesta de crecimiento rápido (Egr-1) ocasionando una rápida y transitoria acumulación del RNAm y proteína Egr-1 en fibroblastos de la piel. La inducción en la sobre-expresión de Erg-1, por si sola causa regulación dosis-dependiente de la actividad del promotor del gen que codifica para la pro-colágena tipo I (COL1A2) y aumento en la estimulación inducida por TGF- $\beta$  1. En contraste, la actividad de TGF- $\beta$ 1 disminuye cuando los sitios de unión de Erg-1 al promotor de COL1A2 son mutados, disminuyendo considerablemente la actividad pro-fibrótica.

De acuerdo con estos datos se plantea a Erg-1 como un blanco intracelular de la actividad de TGF- $\beta$ 1, involucrado en la estimulación máxima de la expresión de colágeno en fibroblastos, desencadenando probablemente el aumento descontrolado del proceso fibrótico.

Actualmente no existen resultados satisfactorios en los estudios encaminados a identificar la participación de genes involucrados en este padecimiento, ni predisposición genética para inducir la respuesta inmunológica y tisular

exacerbada en el proceso patológico de la estenosis traqueal. Estos procesos o cascada de eventos de regulación celular y posiblemente de expresión genética, pueden ser explicados por la presencia de perfiles de variabilidad o polimorfismos genéticos en los pacientes que desarrollan estenosis traqueal.

## INTRODUCCIÓN

El advenimiento de la intubación endotraqueal a mediados de 1800 dio pie a nuevas patologías en la vía aérea (10).

La estenosis traqueal posterior a intubación prolongada se define como disminución del diámetro de la luz traqueal en pacientes que han sido sometidos a intubación endotraqueal por >21 días consecutivos (15, 16,17).

En la década de los 60's se describió que el uso de tubos endotraqueales ocasionaba lesiones circunferenciales en la tráquea; esto se relacionó con el uso de globos de alta presión-bajo volumen, de las cánulas utilizadas; que forzaban a la tráquea a adquirir su forma rígida, resultando en lesiones de isquemia. A finales de esta década Grillo, Pearson y Cooper definieron los lineamientos anatómicos (irrigación) y las técnicas quirúrgicas básicas (movilización) en la cirugía de tráquea. Hacia los 70's cambio el diseño del globo, a baja presión-alto volumen, reduciéndose dramáticamente la incidencia de lesiones; ya que estos adquieren la forma de la tráquea y no causan lesión por presión. Sin embargo estas continúan presentándose, ya que hay facilidad para hiperinsuflar el balón del tubo endotraqueal, excediendo la presión de perfusión capilar de la mucosa traqueal (2, 3, 7,12).

La incidencia de estenosis traqueal secundaria a intubación prolongada es variable dependiendo del grupo de edad analizado. En niños se reporta una incidencia por Weber y col. del 4-25% (5,6). En adultos, Grillo y col. reporta 1-2% de incidencia; en tanto que Herrington en el mismo grupo reporta un 10% (21).

El patrón de lesión varía dependiendo del tipo de intubación utilizada en la vía aérea, pero se encuentran similitudes entre las lesiones causadas por cánula orotraqueal y traqueostomía. Ambas pueden causar estenosis circunferencial, malasia en el sitio del globo, ulceración y granulación en la punta del tubo. Difieren principalmente en la localización anatómica de la lesión, en la

estenosis secundaria a traqueostomía se presenta a nivel del estoma traqueal y en la estenosis secundaria a intubación orotraqueal las lesiones son de localización glótica (3%), subglótica (66%) y traqueal (16%) (2, 3, 7,12).

Se han propuesto varios sistemas de gradación basados en longitud, diámetro y consistencia de la estenosis. Myer, O'Connor y Cotton establecieron un sistema basado en los hallazgos endoscópicos, tomando en cuenta el porcentaje de obstrucción de la luz traqueal (9).

- Grado I 0-50%
- Grado II 51-70%,
- Grado III 71-99%,
- Grado IV Sin luz detectable.

El eje de la patogénesis de la estenosis traqueal posterior a intubación prolongada es la isquemia-necrosis por presión de la mucosa traqueal. Se ha observado que el daño en la mucosa varía; de erosión incompleta a completa con reacción inflamatoria aguda, edema de la submucosa, hemorragia y presencia de metaplasia con aplanamiento del epitelio. Estas lesiones sanan por contracción y resultan en una estenosis fibrosa que puede solo involucrar a la submucosa, preservando la anatomía del cartílago traqueal. Se ha demostrado en estenosis a nivel de estoma traqueal, ruptura de cartílagos y ulceraciones profundas de la mucosa; con exposición de los anillos, fibrosis y tejido de granulación adyacente al estoma. Lo que ocasiona reemplazo de la pared traqueal completa por fibrosis. Ocasionalmente la lesión transmural de esta magnitud lleva a pérdida del soporte cartilaginoso y traqueo-malasia con resultado de colapso de la vía aérea (1,7, 8, 11,17).

Estas lesiones ocasionan una serie de procesos celulares dinámicos de cicatrización, que intentan estabilizar la herida. Esto no es un suceso lineal simple, es una integración compleja de procesos interactivos dinámicos, mediados por mensajeros humorales.

El sistema inmunitario, que se activa durante la fase inflamatoria desempeña una función activa importante en la regulación. Las citocinas mediadoras

solubles son liberadas a partir de células inmunosuficientes, moduladoras de primera importancia del metabolismo de los fibroblastos.

Entre estas citocinas, el factor de crecimiento transformador beta (TGF $\beta$ ) es uno de los mediadores centrales.

Esta potente citosina profibrótica e inmunosupresora pluripotencial, estimula la quimiotaxis de fibroblastos y la síntesis de colágeno.

El TGF  $\beta$  modula los roles en el crecimiento y diferenciación celular, además de estimular la proliferación de fibroblastos. Es capaz de suprimir la proliferación de células T CD4<sup>+</sup> inhibiendo la producción de IL -2 y la maduración de células dendríticas mediante la disminución de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (13,14).

En el desarrollo de fibrosis tisular esta citosina (TGF- $\beta$ ), regula el depósito de los componentes de la matriz extracelular (colágena, fibronectina y proteoglicanos).

La sobre-expresión de la isoforma  $\beta$ 1, citosina profibrótica; fuerte inductora de miofibroblastos se asocia a desordenes caracterizados por inflamación y fibrosis; y se ha identificado en biopsias de granulomas desarrollados por stents o cánulas traqueales; Por el contrario, el aumento en la expresión de la isoforma  $\beta$ 3 se asocia con recuperación tisular laríngea en modelos animales.

El TGF  $\beta$  por lo tanto tiene un rol decisivo antes y durante el desorden fibrótico (18).

A nivel genético se ha descrito que TGF- $\beta$  es capaz de activar al promotor del gen de la respuesta de crecimiento rápido (Egr-1), involucrado en el crecimiento y diferenciación celular, lo cual ocasiona una rápida y transitoria acumulación del RNA m y proteína Egr-1 en fibroblastos de la piel. Se ha demostrado que la inducción en la sobre-expresión de Egr-1, por si sola causa regulación dosis-dependiente de la actividad del promotor del gen de pro-colágena tipo I (COL1A2) y aumento en la estimulación inducida por TGF- $\beta$ . En contraste, la actividad de TGF- $\beta$  disminuye cuando los sitios de unión de Egr-1 al promotor de COL1A2 son mutados; disminuyendo considerablemente la actividad pro-fibrótica.

De acuerdo con estos reportes se plantea a Erg-1 como un blanco intracelular de la actividad de TGF- $\beta$ , involucrado en la estimulación máxima de la expresión de colágena en fibroblastos, desencadenando probablemente el aumento descontrolado del proceso fibrótico, donde posiblemente otros factores participen regulando la inflamación y remodelación tisular (19,20).

Estos procesos o cascada de eventos de regulación celular y posiblemente de expresión genética, se encuentran alterados en los pacientes que desarrollan estenosis traqueal o posiblemente contengan cierto patrón de variantes genéticas que intervengan en disparar o exacerbar el padecimiento.

Actualmente no existe una descripción histopatológica detallada sobre los componentes tisulares que surgen producto de lesiones de estenosis traqueal lo cual convierte en la aparición de lesiones histológicamente heterogéneas y potencialmente con evolución clínica diferentes. Adicionalmente no existen estudios encaminados a identificar posibles genes polimórficos involucrados en este padecimiento posiblemente asociados con predisposición genética, responsables de respuestas inmunológicas y tisulares exacerbadas durante el proceso patológico de la estenosis traqueal.

## JUSTIFICACIÓN

La estenosis traqueal post intubación prolongada es un problema grave de salud, ya que su mayor incidencia se presenta en la población económicamente activa; el diagnóstico requiere de una alta sospecha y pericia por parte del médico, el manejo y tratamiento se realiza en un tercer nivel de atención hospitalaria en el sistema de salud.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se tiene el reporte de 1400 casos. La relación es de 3:1 (hombre: mujer), el grupo de edad con la mayor incidencia es la 3er década de la vida y es secundario intubación prolongada.

El manejo de la estenosis traqueal post intubación es una patología desafiante para el Cirujano de Tórax. La variedad de procedimientos quirúrgicos necesarios para su resolución son complejos (dilataciones traqueales, colocación de stents o cánulas de traqueostomía, cirugía láser de resección y traqueoplastia); lo que se traduce a nivel hospitalario en ingresos frecuentes y estancias prolongadas. La sobrevida en las terapias intensivas ha incrementado la incidencia de pacientes que presentan estenosis traqueal.

El presente trabajo tiene como propósito realizar un estudio histológico descriptivo detallado y un análisis masivo del DNA genómico de pacientes que desarrollaron estenosis post intubación, que son sometidos a traqueoplastia, obteniendo el tejido dañado de la estenosis, lo cual permitirá identificar posibles genes polimórficos asociados al complejo proceso inductor de la fibrosis en los pacientes que desarrollan estenosis traqueal que permita proponer nuevas estrategias terapéuticas para la prevención y manejo oportuno de esta patología.

## **HIPÓTESIS**

El desarrollo de estenosis traqueal post-intubación prolongada está determinado por un conjunto o patrón heterogéneo de alteraciones histológicas y posiblemente genéticas. El análisis histológico y genómico detallado en pacientes que desarrollan estas lesiones permitirá identificar genes polimórficos o marcadores genéticos probablemente responsables del desarrollo de procesos fibróticos inductores de la estenosis traqueal.

## OBJETIVOS

- Describir y analizar los componentes histopatológicos de la lesión traqueal en pacientes con antecedentes de intubación prolongada.
- Identificar aumento del número de copias o presencia de genes polimórficos del DNA genómico de pacientes probablemente asociados con predisposición al desarrollo de procesos fibróticos en la traquea lesionada.

Diseño de la investigación.

Básica, observacional, retrospectiva, longitudinal y transversal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **PACIENTES**

El universo de trabajo está constituido por 12 pacientes con estenosis traqueal, desarrollada posterior a intubación endotraqueal prolongada, que fueron manejados mediante traqueoplastia de octubre de 2003 a abril de 2005 en el servicio de Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Los especímenes de tejido consistieron en segmentos de tráquea humana que fueron resecados de acuerdo con el tratamiento quirúrgico indicado para la estenosis traqueal post intubación prolongada y muestra de sangre periférica de cada uno de los pacientes.

Se analizó un segmento traqueal obtenido postmortem de un paciente que no presento intubación endotraqueal como muestra control normal.

### **PROCESO DEL TEJIDO RESECADO (ANILLOS TRAQUEALES)**

El procedimiento se llevó a cabo en los anillos traqueales resecados y fijados en formaldehído al 10%, en un lapso no menor a 10 días, en los que se clasificó el grado de obstrucción en base al porcentaje de disminución de la luz traqueal.

Los criterios para estadificar el grado de estenosis se basan en la clasificación de Myer (Grado I – 0 al 50%, Grado II – 51 al 70%, Grado III – 71 al 99%, Grado IV sin luz detectable) (9) previo a su proceso para estudio histopatológico que consiste en incluir un anillo traqueal en parafina, cortes en micrótopo a 4µm, teñidos con Hematoxilina y Eosina, Fibras Elásticas y Masson en los que se evaluó el cambio histológico, tipo de tejido y presencia de fibras elásticas en el estroma.

Una vez obtenida la información, se realizó técnica de inmunohistoquímica empleando anticuerpos poli y monoclonales dirigidos en contra de las isoformas de TGF-β 1 y 3, previa estandarización; para presencia, distribución y cuantificación de las isoformas en el estroma de las tráqueas.

## ANALISIS GENOMICO.

Se realizó análisis masivo del genoma humano, purificando y seleccionado el DNA genómico de alto peso molecular del tejido hemático, desarrollando para ello, hibridación en chips 500K de la marca Affymetrix, que permiten el análisis del número de copias perdida de heterocigotidad (LOH) en su caso e identificación de genes polimórficos.

La extracción del DNA fue obtenida de sangre periférica, almacenada (quince mililitros) en Vacutainer con EDTA para preservación; utilizando el kit Qiagen DNeasy Blood & Tissue.

El control de calidad del DNA se realizó mediante PCR multiplex para determinar la eficiencia de amplificación del DNA de alto peso. Se excluyeron las muestras que no produjeron fragmentos en PCR mayores de 500 pb.

El análisis genómico se realizó mediante análisis de muestreo sobre todo el genoma, empleando la técnica de ligamiento de adaptadores que permite la amplificación masiva generalizada del genoma completo mediante PCR, empleado el proceso restricción enzimática de NspI y Styl. Y marcaje por fluorescencia previó a la hibridación genómica para evaluar el número de copias respectivo, empleando el software GTYPE 4.1 y CNAT 4.0.

## RESULTADOS

LOS RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUIMICA Y MAPEO GENETICO SE ENCUENTRAN EN PROCESO. LOS RESULTADOS MOSTRADOS SON PRELIMINARES.

### RESULTADOS HISTOLOGICOS

#### Muestra control

- El espesor de la tráquea, de mucosa a adventicia; incluyendo la zona membranosa, va de 10 $\mu$  a 15 $\mu$ .
- La distancia entre la membrana basal y el anillo de cartílago es de 1.5 $\mu$ .
- La distancia entre el anillo de cartílago y la adventicia es de 1.5 $\mu$ .
- El diámetro interno de la tráquea es de 1.8 x 2.3 cm.
- Epitelio cilíndrico ciliado pseudo estratificado con células caliciformes y membrana basal íntegra.
- Submucosa con glándulas serosas, sin cambios histológicos. Tejido conectivo, sin presencia de fibras elásticas entre el estroma y el anillo de cartílago. La zona membranosa está constituida por tejido fibroconectivo, bandas de musculo liso, escasas fibras elásticas laminares en la punta de los anillos, glándulas submucosas, vasos linfáticos y sanguíneos.
- La adventicia está constituida por tejido conectivo laxo, vasos linfáticos y sanguíneos. (FOTOS 1,2,3,4, 5)

En los 12 casos estudiados se encontró:

- 1 caso, masculino de 21 años con obstrucción del 99% de la luz.
- 3 casos, 2 femeninos de 21 y 42 años y un masculino de 23 años, con obstrucción del 90% de la luz.
- 2 casos, masculinos de 7 y 35 años con obstrucción del 80% de la luz.
- Todos ellos clasificados como grado III.
- 2 casos, masculinos de 24 y 43 años con obstrucción del 50% de la luz.
- 4 casos, hombres de 19, 22, 31, 35 con obstrucción del 20%, 10% y 2 de 5% de obstrucción de la luz. Todos ellos clasificados como grado I.
- El espesor de las tráqueas se resume en la tabla 4. Las mediciones se realizaron con procesador de imágenes a objetivo de 5x.

- Una muestra pediátrica con necrosis en el espesor del cartílago (FOTO 8), infiltrado inflamatorio agudo extenso y crónico focal formando centros germinales, proliferación de fibroblastos, tejido de granulación en la submucosa con edema y cambios focales de metaplasia escamosa en el epitelio.
- Seis muestras de 19 a 24 años con metaplasia escamosa en el epitelio; cuatro de ellas con proliferación de fibroblastos, depósito de tejido adiposo periférico al cartílago y a las glándulas submucosas, dilatación de los conductos glandulares, en la zona membranosa se identifican haces de tejido rico en colágeno (tinción de Masson) que sustituye al musculo, disminución en la cantidad de glándulas (FOTO 10). Presencia de fibras elásticas desorganizadas y en grupos, por debajo de las glándulas submucosas (tinción de fibras elásticas),
- Dos muestras una de 21 y 24 años con grupos de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño en el estroma. Presencia de islas de cartílago inmersas en tejido rico en colágeno (tinción de Masson) (FOTO 7). Fibras elásticas dispuestas en grupos desorganizados por debajo del cartílago y escasas glándulas submucosas (tinción de Fibras Elásticas), los bordes del cartílago son irregulares y redondeados.
- Cuatro muestras, dos de 21, 35 y 43 años, con metaplasia ósea en el cartílago (FOTO 9). En dos de ellas, además se observa metaplasia de médula ósea, presencia de tejido adiposo periférico al cartílago y glándulas submucosas, proliferación de vasos sanguíneos, infiltrado inflamatorio agudo y crónico, edema de la submucosa y metaplasia escamosa del epitelio con zonas denudadas y depósito de fibrina en la superficie. El cartílago se identifica deformado a lo largo del anillo a expensas de vasos sanguíneos y tejido rico en colágeno (tinción de Masson), los bordes son redondeados y con presencia de tejido adiposo adyacente. Dos muestras presentan tejido tiroideo inmerso en el estroma y en la periferia de la zona membranosa. Las fibras elásticas se encuentran aumentadas, desorganizadas y en grupos (tinción de Fibras Elásticas) (FOTO 6)
- Uno de los casos no muestra fibras elásticas.

## DISCUSIÓN

### HISTOLOGIA NORMAL DE LA TRAQUEA

Está constituida por una serie de 20 cartílagos en forma de herradura de contornos irregulares, orientados uno arriba del otro, con las zonas incompletas en la parte posterior. Estos cartílagos son planos por fuera y convexos por dentro. Entre los anillos adyacentes de cartílago hialino, hay de tejido fibroconectivo que se une con el pericondrio de los anillos. Se encuentran numerosas fibras elásticas en este tejido conectivo, y los haces de fibras colágenas están orientados de tal forma que permiten la elasticidad a la tráquea.

En la pars membranosa se encuentran haces comunicantes de fibras de músculo liso, orientados en sentido transversal y fijados a los cartílagos y tejido conectivo elástico.

Por fuera de la tráquea se encuentra la adventicia que está compuesta por tejido conectivo laxo que contiene vasos sanguíneos y nervios.

Por dentro de los cartílagos se encuentra la submucosa, que es una capa de tejido fibroconectivo laxo, contiene glándulas mixtas y serosas, estas se localizan entre los anillos de cartílago y en la pars membranosa, sus conductos atraviesan la lámina propia de la mucosa para desembocar en la superficie. En esta parte existen numerosos capilares sanguíneos y linfáticos.

La mucosa tiene epitelio pseudo estratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes que descansa en una capa basal gruesa y lámina propia de sostén. La lámina propia es bastante delgada. No se encuentra muscularis mucosae, en su lugar hay una condensación de fibras elásticas de la lámina propia para formar una capa elástica independiente cuyas fibras están dirigidas principalmente en sentido longitudinal y se pueden identificar pequeños cúmulos de linfocitos (4).

Con base en lo anterior, se presentaron y compararon las descripciones histológicas de las lesiones traqueales post intubación, estas revelan la presencia de extensas áreas de fibrosis, formación de tejido de granulación y metaplasia escamosa, sin evidencia de inflamación (7,8). Las estructuras

cartilagosas en estas revisiones se describen con fracturas y necrosis de los cartílagos y determinan una fuerte asociación de estas lesiones con la estenosis (1, 11,17).

Por nuestra parte si se corrobora en el análisis de las 12 muestras la presencia de lo descrito con anterioridad, no así lo descrito en las lesiones del cartílago; pero además observamos que se presenta infiltrado inflamatorio agudo extenso y crónico focal con formación de centros germinales y proliferación de fibroblastos.

En la zona membranosa se encontró haces de tejido rico en colágeno que substituye al músculo liso y disminución de la cantidad de glándulas.

Tejido tiroideo en el estroma y en la porción membranosa.

En el cartílago se presento necrosis en una de las piezas (pediátrica) y metaplasia ósea, presencia de tejido adiposo periférico al cartílago y metaplasia en medula ósea, sin fracturas. Observamos además que estas lesiones se presentan también en los pacientes sometidos a traqueosotomía previa.

Las fibras elásticas se encontraron aumentadas en cantidad, con disposición heterogénea, ruptura y desorganización.

## **CONCLUSIONES PRELIMINARES**

Los hallazgos encontrados en el presente trabajo revelan que los pacientes expuestos a intubación prolongada sufren cambios histológicos en el cartílago, estroma y pars membranosa, no relacionados con el tipo de traumatismo ni tiempo de intubación.

Dada la complejidad de la técnica para el análisis genético al tiempo de redacción de la presente tesis no es posible determinar si existe alguna alteración a este nivel ya que los estudios están en proceso de completarse.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Donnelly H. William. Histopathology of endotracheal intubation. Arch Path 1969; 88: 511-520
- 2) Stauffer L. John. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. Am Tour Med. 1981; 70: 65-76
- 3) Whited E. Robert. A prospective study of laryngotracheal sequelae in long-term intubation. Laryngoscope 1984; 94: 367-377
- 4) Leeson T. S. Histología. 4a Ed. Interamericana, 1985, 409-412
- 5) Gould J. S. The histopathology of the larynx in the neonate following endotracheal intubation. Jour of Pathol 1985; 146: 301-311
- 6) Weber R. Thomas. Acquired tracheal stenosis in infants and children. J. Thor Cardiovasc Surg. 1991; 102:29-35
- 7) Streitz, J. Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation. Sur Clin North Am 1991, 71 (6): 1211-1229.
- 8) Metha, A.C. Concentric tracheal and subglottic stenosis. Chest 1993; 104 (3) 673-677.
- 9) Myer III, C. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103: 319-323.
- 10) Mansour, K. Tracheal resections: Lessons learned. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1120-5.
- 11) Dollner, R. Laryngotracheoscopic findings in Long-term follow-up after Griggs tracheostomy. Chest 2002; 122: 206-212.
- 12) Sue D. Richard. Long-term complications of artificial airways. Clin Chest Med. 2003; 24: 213-237
- 13) Chun, G.L. Early growth response gene 1 mediated apoptosis is essential for transforming growth factor B1 induced pulmonary fibrosis. J Exp Med. 2004, 200 (3),: 377-389
- 14) Burgel, P-R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. Thorax 2004; 59: 992-996.
- 15) MacIntyre, N. R. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation. Report of a NAMDRC Consensus Conference. Chest 2005; 128 (6): 3937-3954.

- 16) Antonelli, M. Percutaneous translaryngeal versus surgical tracheostomy: a randomized trial with 1-yr double-blind follow-up. *Crit Care Med* 2005; 33(5): 1015-1020.
- 17) Raghuraman, G. Is tracheal stenosis caused by percutaneous tracheostomy different from that by surgical tracheostomy?. *Chest* 2005; 127 (3): 879-885.
- 18) Karagiannidis, Christian. High-level expression of Matrix-associated transforming growth factor B1 in benign airway stenosis. *Chest* 2006; 129: 1298-1304
- 19) Chen, S.J. The early-immediate gen EGR-1 is induced by transforming growth factor-beta and mediates stimulation of collagen gene expression. *J Biol Chem* 2006; 281 (30): 21183-97
- 20) Cho, S.J. Role of early growth response-1 (Egr-1) in IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Biol Chem* 2006, 281 (12): 8161-8
- 21) Herrington, H. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1553-1557.

## TABLAS

TABLA 1

DATOS CLINICOS				
EDAD	SEXO	CAUSAS DE LA INTUBACION	TIEMPO DE INTUBACION DE LA VIA AEREA	INICIO DE SINTOMATOLOGIA POSTERIOR A RETIRO DE CANULA
7	M	TRAUMA	49 DIAS	14 DIAS
19	M	NEUROINFECCION	21 DIAS	15 DIAS
21	M	TRAUMA	10 DIAS	INMEDIATO*
22	M	TRAUMA	28 DIAS	60 DIAS
23	M	TRAUMA	28 DIAS	INMEDIATO*
24	M	TRAUMA	23 DIAS	10 DIAS
24	F	TRAUMA	30 DIAS	90 DIAS
35	M	COMPLICACION METABOLICA	14 DIAS	30 DIAS
36	M	TRAUMA	10 DIAS	90 DIAS
39	M	TRAUMA	12 DIAS	18 DIAS
43	M	TRAUMA	1 AÑO	5 MESES
44	F	COMPLICACION RESPIRATORIA	14 DIAS	6 MESES

\* Sintomatología inicia en las primeras 6 horas posteriores a la decanulación.

TABLA 2

ESTUDIO BRONCOSCOPICO				
EDAD	SEXO	GRADO DE ESTENOSIS POR BRONCOSCOPIA	EXTENSION DE LA ESTENOSIS	GRADO DE ESTENOSIS POR PIEZA QUIRURGICA
7	M	II	3 ANILLOS	III
19	M	II	4 ANILLOS	I
21	M	II	7 ANILLOS	III
22	M	II	5 ANILLOS	I
23	M	II	5 ANILLOS	III
24	M	II	4 ANILLOS	I
24	F	III	5 ANILLOS	III
35	M	III	4 ANILLOS	I
36	M	III	4 ANILLOS	I
39	M	II	3 ANILLOS	III
43	M	II	6 ANILLOS	I
44	F	II	3 ANILLOS	III

TABLA 3

HALLAZGOS BRONCOSCOPICOS Y QUIRURGICOS			
EDAD	SEXO	EXTENSION DE LA ESTENOSIS POR BRONCOSCOPIA	ANILLOS RESECADOS
7	M	3 ANILLOS	3 ANILLOS
19	M	4 ANILLOS	4 ANILLOS
21	M	7 ANILLOS	7 ANILLOS
22	M	5 ANILLOS	5 ANILLOS
23	M	5 ANILLOS	4 ANILLOS
24	M	4 ANILLOS	4 ANILLOS
24	F	5 ANILLOS	3 ANILLOS
35	M	4 ANILLOS	4 ANILLOS
36	M	4 ANILLOS	4 ANILLOS
39	M	3 ANILLOS	4 ANILLOS
43	M	6 ANILLOS	6 ANILLOS
44	F	3 ANILLOS	4 ANILLOS

TABLA 4

MEDIDAS TRAQUEALES						
EDAD	SEXO	GRADO OBSTRUCCION POR PIEZA QUIRURGICA	ESPESOR DE LA PORCION CARTILAGINOSA*	ESPESOR DE LA PORCION MEMBRANOSA*	ESPESOR DE EPITELIO A CARTILAGO*	ESPESOR DE CARTILAGO A ADVENTICIA*
TESTIGO		0 / 0%	10 $\mu$	10 $\mu$	1.5 $\mu$	1.5 $\mu$
7	M	III / 80%	32 $\mu$	22 $\mu$	22 $\mu$	3 $\mu$
19	M	I / 20%	20 $\mu$	30 $\mu$	6 $\mu$	7 $\mu$
21	M	III / 99%	40 $\mu$	30 $\mu$	25 $\mu$	7.5 $\mu$
22	M	I / 10%	24.5 $\mu$	28 $\mu$	10 $\mu$	4 $\mu$
23	M	III / 90%	37 $\mu$	31 $\mu$	27 $\mu$	2 $\mu$
24	M	I / 50%	34.5 $\mu$	30 $\mu$	10 $\mu$	10 $\mu$
24	F	III / 90%	21 $\mu$	24 $\mu$	10 $\mu$	3.5 $\mu$
35	M	I / 5%	21.5 $\mu$	15 $\mu$	12 $\mu$	4.5 $\mu$
36	M	I / 5%	15 $\mu$	20 $\mu$	8 $\mu$	2 $\mu$
39	M	III / 80%	23 $\mu$	30 $\mu$	16.5 $\mu$	4 $\mu$
43	M	I / 50%	30 $\mu$	33 $\mu$	8 $\mu$	14 $\mu$
44	F	III / 90%	12.5 $\mu$	16 $\mu$	4.5 $\mu$	3.1 $\mu$

\*MEDIDAS REALIZADAS A OBJETIVO 5x

TABLA 5

SITIO DE LESION TRAQUEAL				
EDAD	SEXO	LESION EN CARTILAGO	LESION ESTROMAL	LESION EN PARS MEMBRANOSA
7	M	SI	SI	SI
19	M	SI	SI	SI
21	M	SI	SI	SI
22	M	NO	SI	SI
23	M	NO	SI	SI
24	M	SI	SI	SI
24	F	SI	SI	SI
35	M	SI	SI	SI
36	M	NO	SI	SI
39	M	SI	SI	SI
43	M	NO	SI	SI
44	F	NO	SI	SI

## FOTOS

1. Corte histológico de tráquea normal.
2. Esquema de primera medición en tráquea normal que va de membrana basal a superficie del cartílago.
3. Esquema de segunda medición en tráquea normal que va de superficie de cartílago a adventicia.
4. Esquema de tercera medición en tráquea normal que va de membrana basal a adventicia en la pars membranosa.
5. Fibras elásticas normales.
6. Proliferación excesiva de fibras elásticas.
7. Nidos de cartílago.
8. Necrosis de cartílago.
9. Metaplasia ósea del cartílago.
10. Fibrosis de la pars membranosa.

FOTO 1

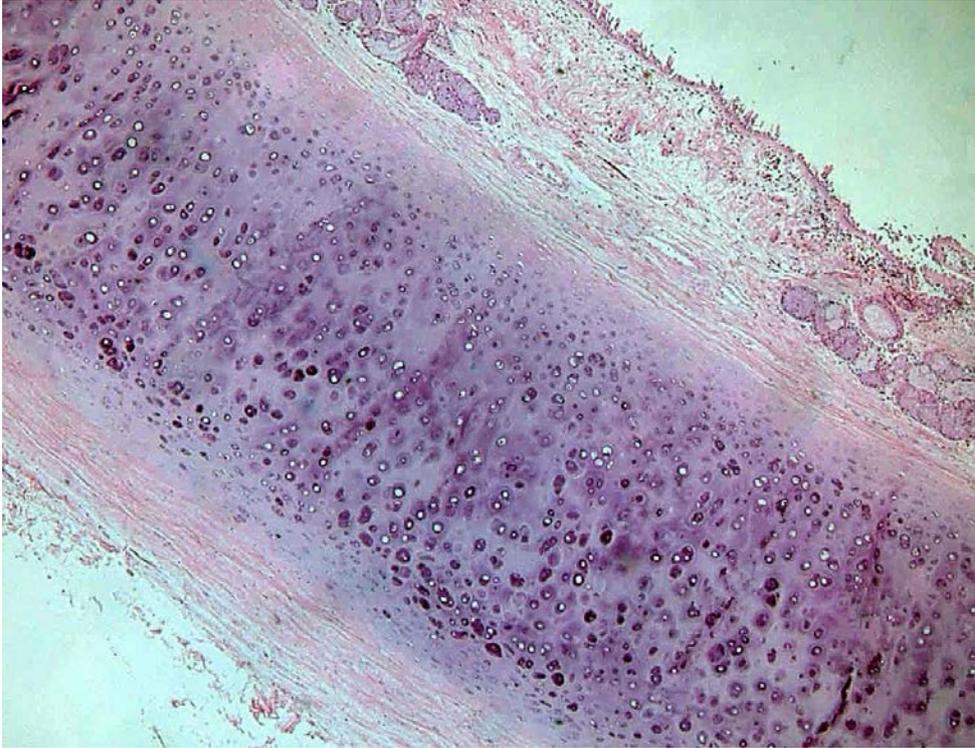


FOTO 2

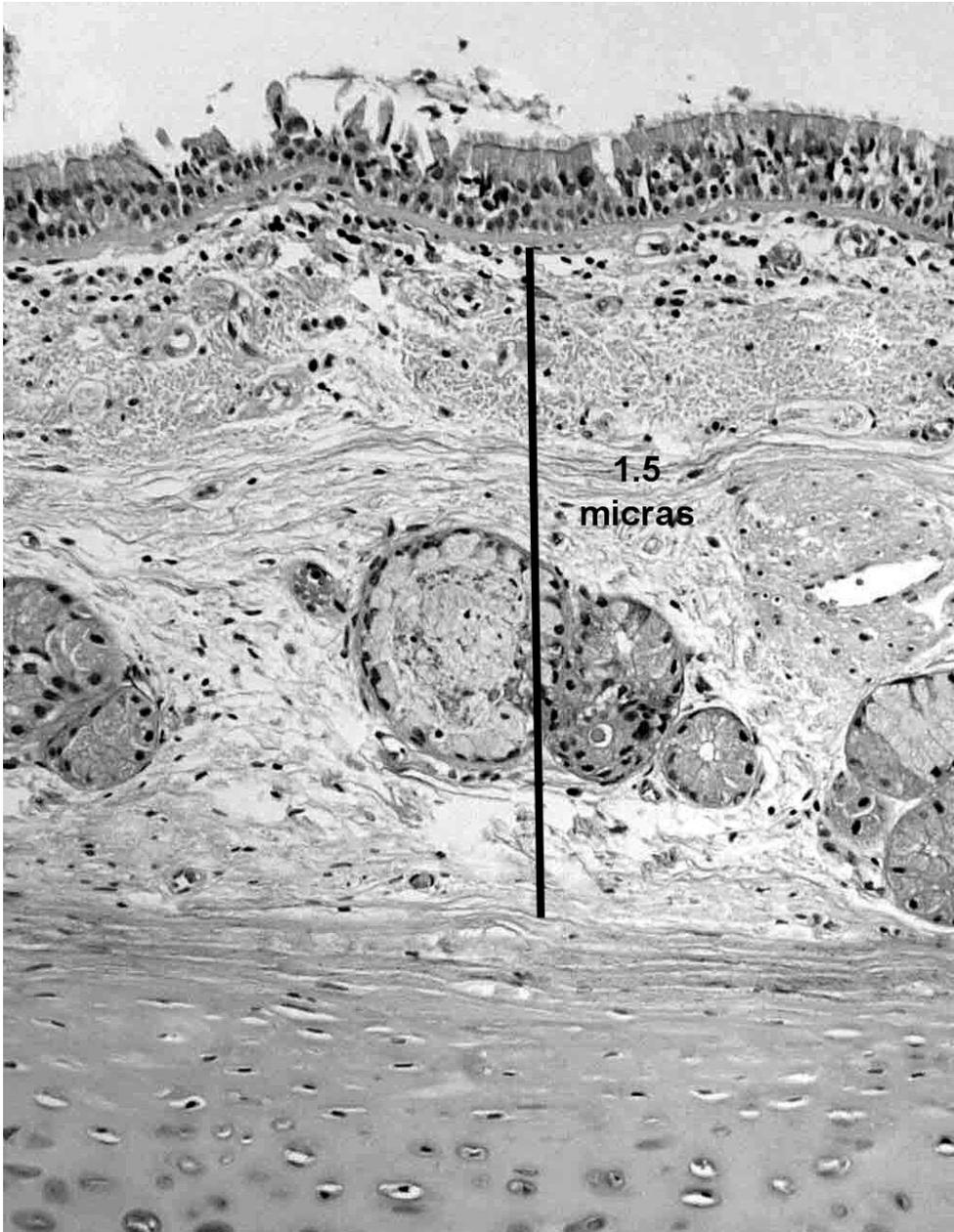


FOTO 3

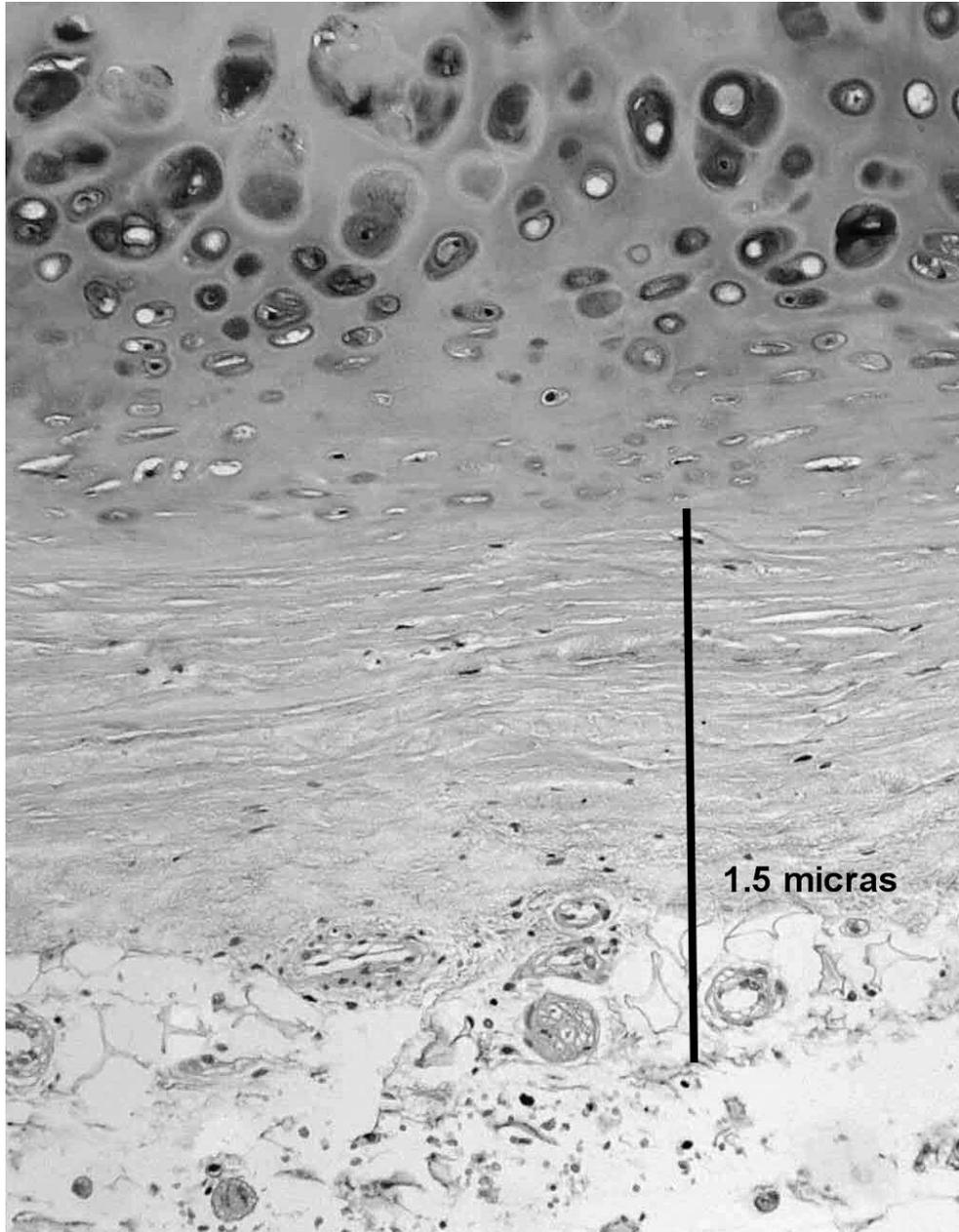


FOTO 4

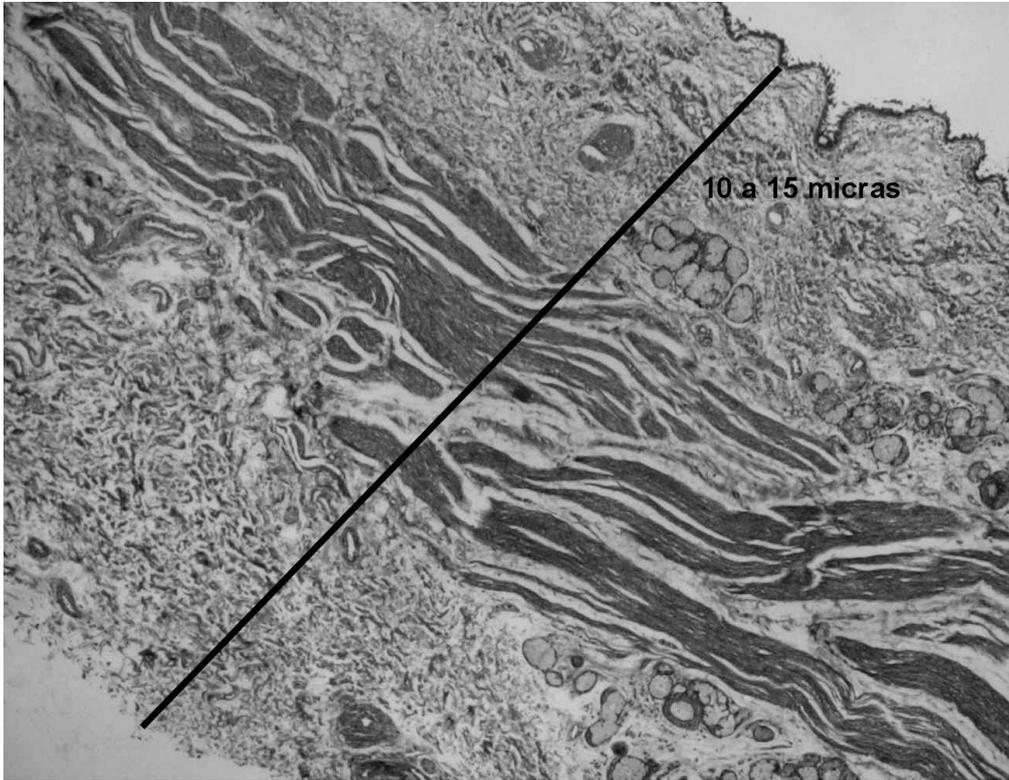


FOTO 5

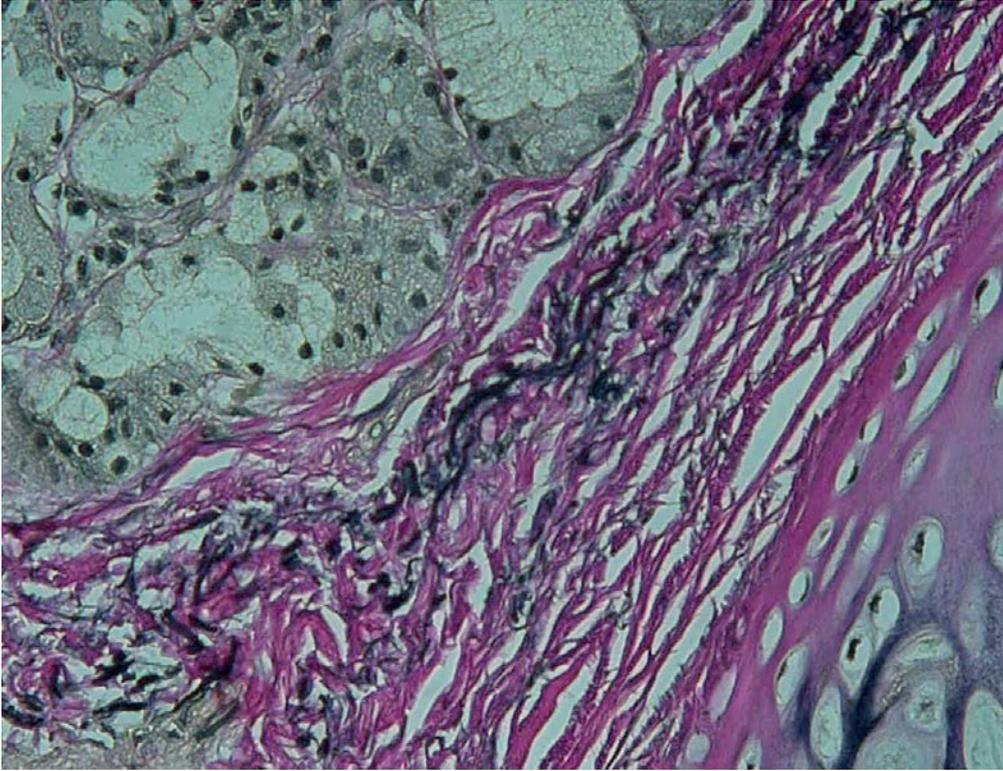


FOTO 6

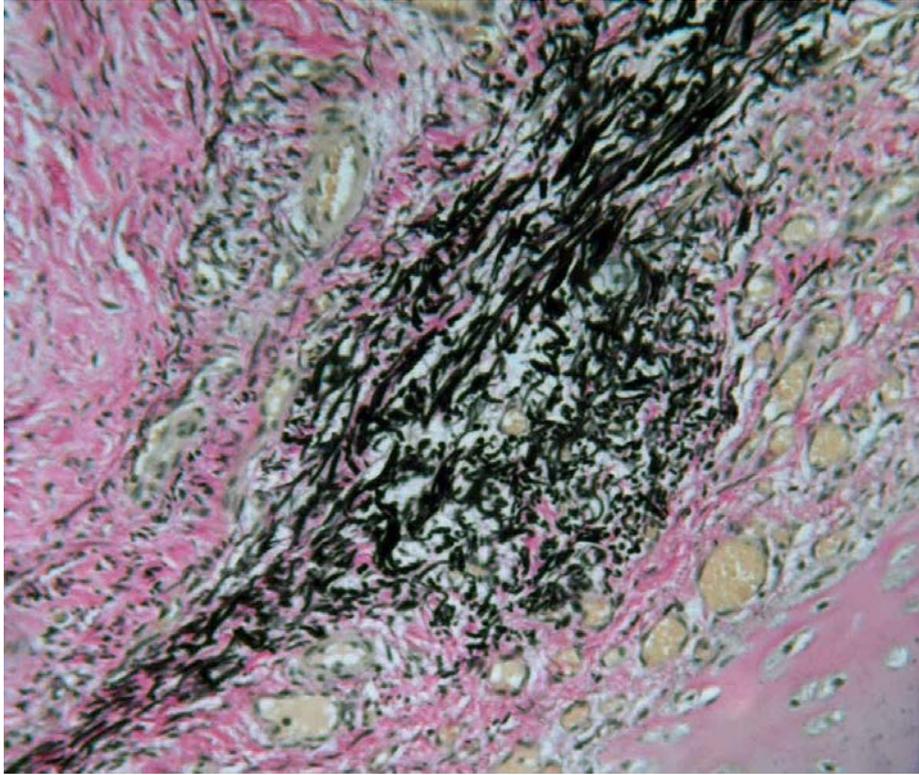


FOTO 7

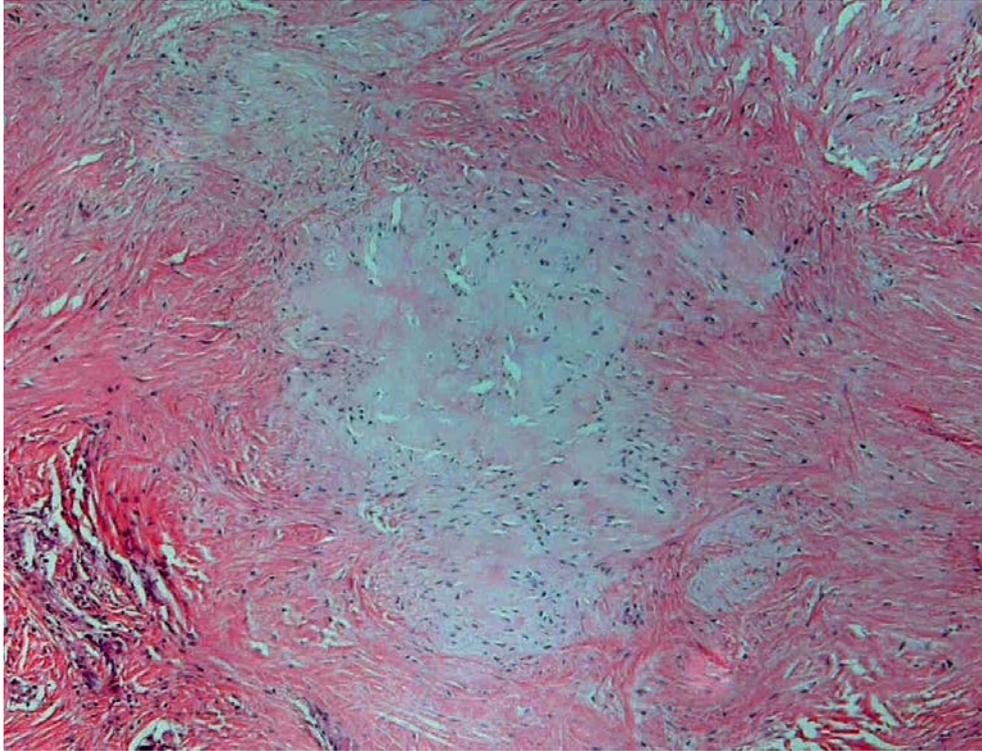


FOTO 8

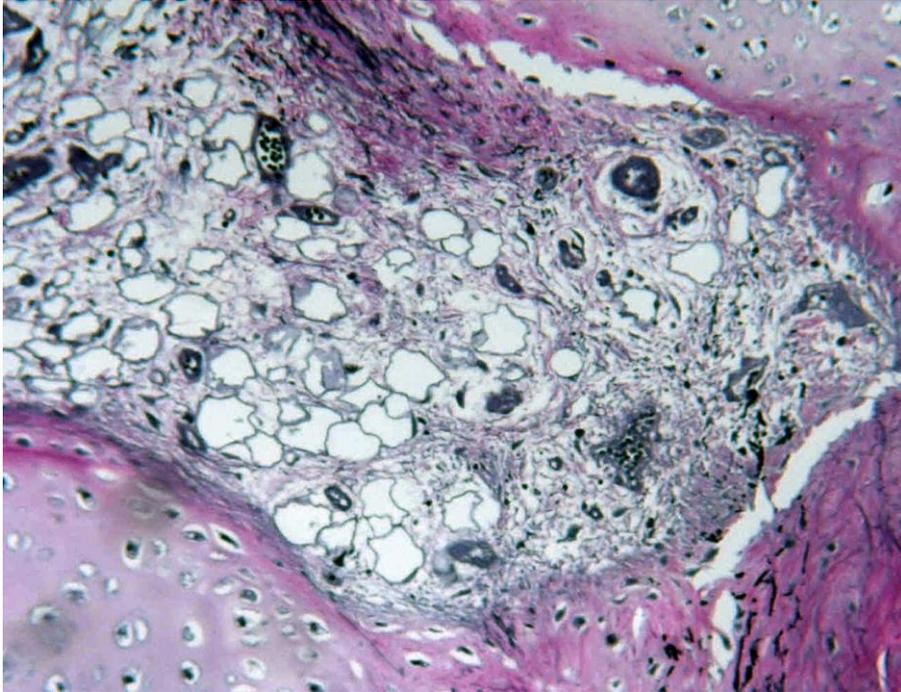


FOTO 9

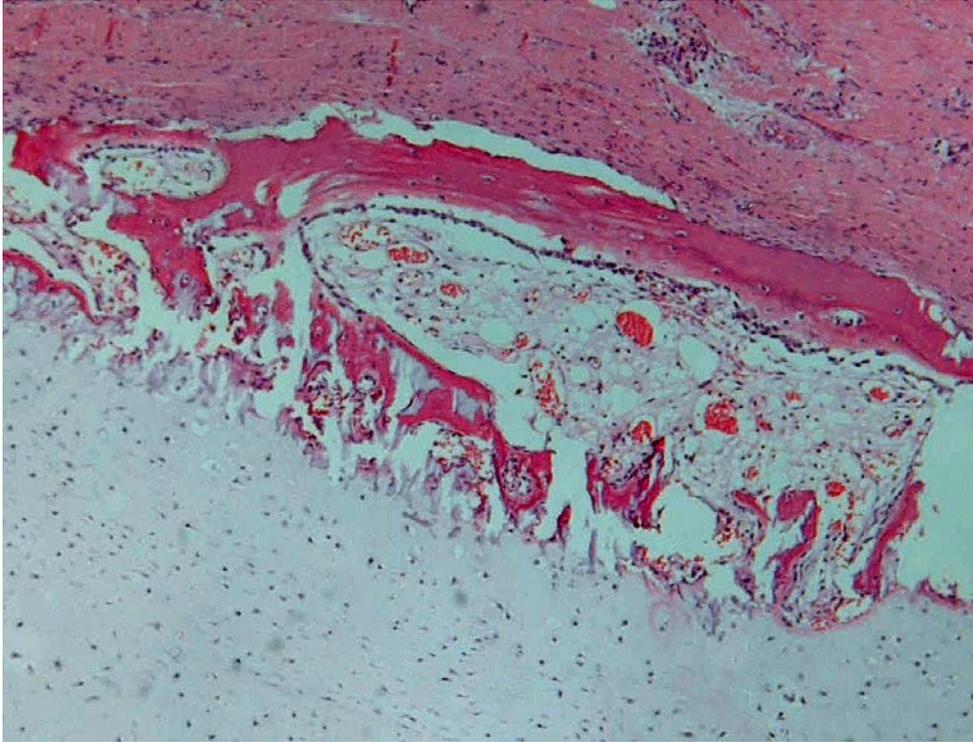
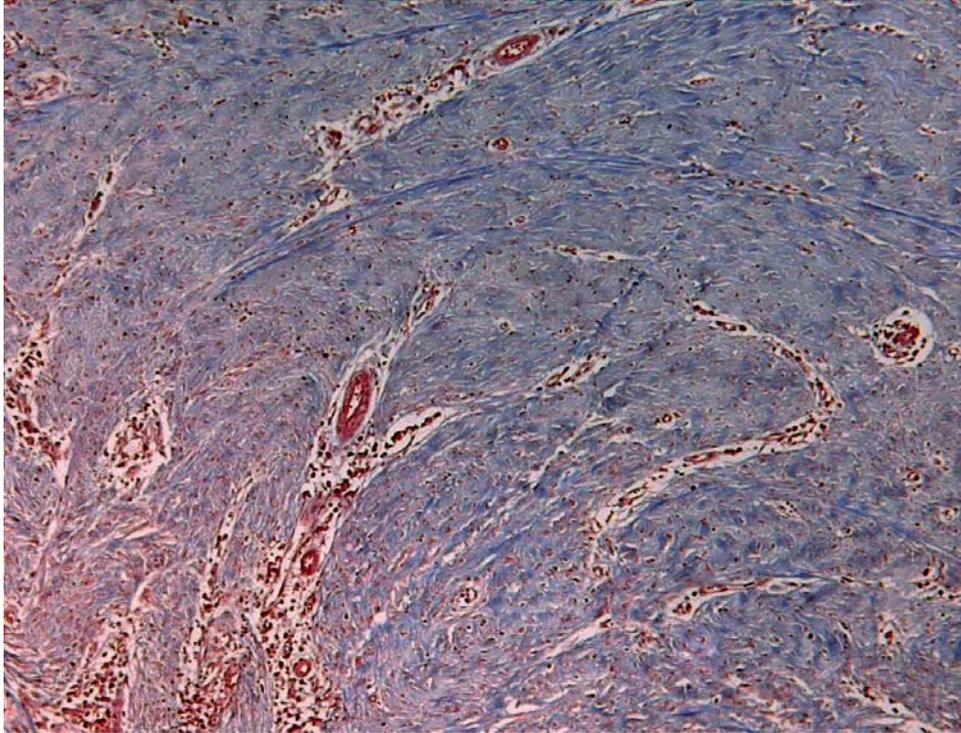


FOTO 10



**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO**

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "Análisis histológico y genómico estructural de la estenosis traqueal secundaria a intubación prolongada en pacientes sometidos a traqueoplastia", que se realizara en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; cuyo objetivo consiste en realizar el análisis global sobre el genoma humano utilizando el kit Qiagen DNeasy Blood & Tissue, identificando en base a los resultados posibles genes polimórficos involucrados en el proceso inductor de la fibrosis en la estenosis traqueal posterior a intubación prolongada.

Estoy conciente y entiendo que el procedimiento de toma de sangre periférica, 15 mililitros, para lograr los objetivos mencionados se realizara con técnica estéril y punción con aguja en antebrazo (derecho o izquierdo). La muestra será almacenada en tubo Vacutainer con EDTA rotulado con mis datos (nombre, edad) y fecha de la realización de la toma.

Entiendo y estoy conciente de las complicaciones que pueden presentarse posterior a la toma de sangre periférica que son sangrado, hematoma, flebitis y edema en zona de punción e hipertermia.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. Además se que podré solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme la atención que como paciente recibo en esta Institución no se vera afectada.

Nombre \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Testigo

\_\_\_\_\_

Testigo

\_\_\_\_\_