



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSIO VILLEGAS"

**"ESTUDIO DE LA COLÁGENA POLIVINIL-PIRROLIDONA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON RESECCIÓN Y ANASTOMOSIS DE
TRÁQUEA POR ESTENOSIS. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO"**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

MARCO ANTONIO IÑIGUEZ GARCÍA

TUTORA:

DRA. RENATA BÁEZ SALDAÑA.
INER

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORIAL:

DR. ROGELIO PÉREZ PADILLA. INER
DRA. TERESA I. FORTOUL DER GOES
FACULTAD DE MEDICINA
M. EN C. J. RAUL OLMOS ZUÑIGA.
INER

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018.



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.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISMAEL COSIO VILLEGAS

"ESTUDIO DE LA COLÁGENA POLIVINIL-PIRROLIDONA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON RESECCIÓN Y ANASTOMOSIS DE
TRÁQUEA POR ESTENOSIS.
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO"

Dr. José Rogelio Pérez Padilla

Responsable de la Entidad

Jurado

Dra. Renata Báez Saldaña

Tutora de tesis

Jurado

Dra. Teresa Imelda Fortoul der Goes

Co-Tutor de Tesis

Jurado

Dr. Juan Pablo Cruz Hervert

Jurado

Dr. Arturo Edgar Zenteno Galindo

Jurado

Dr. José Rogelio Pérez Padilla
Responsable de la Entidad Académica

Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña
Tutora

Marco Antonio Iñiguez García
Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Gracias a Dios, por permitirme estar aquí y ahora, por darme la dicha de terminar una etapa más en vida personal y académica.

A mi esposa Katia, compañera de vida, por su amor, cariño, apoyo.

A mis hijos Leonardo y María, que con su amor e inocencia iluminan mi vida.

A mis padres, que me han dado la vida y que siempre están a mi lado.

A mis hermanos, porque han sido y siguen siendo las personas con las que puedo contar incondicionalmente.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,(INER) “Ismael Cosío Villegas”

A todos mis profesores de maestría que contribuyeron en mi formación, en especial a mi tutora la Dra. Renata Báez Saldaña y al Dr. Rogelio Pérez Padilla por sus consejos y confianza.

A todo el servicio de Cirugía de tórax, en especial al Dr. Enrique Guzmán de Alba, al Dr. Juan Carlos Vázquez Minero, a los residentes por su apoyo y confianza.

A todo el departamento de Cirugía Experimental de la Unidad de Investigación del INER; en especial al Dr. Rogelio Jasso Victoria y M en C. J. Raúl Olmos Zúñiga,

ÍNDICE

Resumen.....	2
Introducción	4
Estenosis traqueal.....	5
Cicatrización	7
Tipos de anastomosis traqueales.....	14
Colágenopolivinil-pirrolidona (CPVP).....	15
Justificación.....	16
Hipótesis	17
Objetivos	17
General	17
Específicos	17
Material y Métodos.....	18
Lugar.....	18
Población	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Consideraciones éticas.....	19
Grupos de estudio	19
Técnica quirúrgica.....	21
Evaluación.....	24
Análisis estadístico.....	24
Resultados	25
Discusión	29
Conclusiones	33
Referencias Bibliograficas.....	34

Estudio de la colágena polivinil-pirrolidona en el tratamiento de pacientes con resección y anastomosis de tráquea por estenosis. Ensayo clínico aleatorizado.

RESUMEN.

Introducción. La resección y anastomosis traqueal (RAT) es el tratamiento estándar en la estenosis traqueal (ET) por intubación orotraqueal, cuya complicación más frecuente es la recurrencia de la estenosis o re-estenosis, por ello, se ha utilizado la aplicación local de esteroides y mitomicina C al momento de la RAT con el fin de modular la cicatrización, intervención que no ha tenido el efecto deseado. Experimentalmente se ha demostrado que la colágena polivinil-pirrolidona (CPVP) evita la re-estenosis traqueal. **Objetivo** Valorar la frecuencia de re-estenosis y los cambios clínicos y espirométricos en pacientes con ET, sometidos a resección con diferentes tipos de anastomosis de acuerdo con el sitio de la localización de la misma, combinada con la aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis. **Material y Métodos.** Ensayo clínico aleatorizado en 158 pacientes con estenosis traqueal sometidos a resección y anastomosis de acuerdo con el sitio de estenosis. El grupo de la intervención (n=72) fue tratado con esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis, el grupo control (n=86) únicamente RAT. El seguimiento postoperatorio fue de 2 años para evaluar el desarrollo de re-estenosis mediante características clínicas y espirométricas. **Resultados.** El tipo de anastomosis realizada fue tráquea-tráquea en 93 casos (58.8%), cricoides-tráquea en 44 casos (27.8%), laringotraqueal en 21 casos (13.2%). Los dos grupos mostraron valores

espirométricos similares postcirugía. Clínicamente solo los pacientes con re-estenosis presentaron disnea y estridor. Tres pacientes (4.1%) tratados con CPVP y 11 (12.72%) de los que solo recibieron tratamiento quirúrgico presentaron re-estenosis antes de los 30 días post-cirugía ($p < 0.05$).

Conclusión. La aplicación de CPVP en esponja durante una RAT en pacientes con ET demostró ser segura y eficiente, ya que disminuyó la frecuencia de re-estenosis sin importar el tipo de anastomosis traqueal realizada, por lo que se puede proponer como una intervención para pacientes con las características descritas.

Palabras clave: Estenosis traqueal, re-estenosis, colágena-polivinilpirrolidona (CPVP), Anastomosis tráquea-tráquea, anastomosis cricoides-tráquea, anastomosis laringotraqueal.

I. INTRODUCCIÓN.

El tratamiento de primera elección para la estenosis traqueal secundaria a intubación orotraqueal es la resección traqueal con diferentes tipos de anastomosis que son de acuerdo al sitio de la estenosis. Una de las principales complicaciones de la resección traqueal es el desarrollo de re-estenosis que se puede presentar entre el 5-22%.⁽¹⁾ Para tratar de evitar esta complicación, se han utilizado diferentes fármacos moduladores de la cicatrización que disminuyen el desarrollo de la fibrosis, como en un estudio experimental en ratas, donde utilizaron, entre otros medicamentos, Colagena Polivinilpirrolidona (CPVP).⁽²⁾

Recientemente se ha utilizado la aplicación local de esteroides y mitomicina C al momento de la RAT con el fin de modular la cicatrización y prevenir la re-estenosis, sin embargo, dicha intervención no ha demostrado ser eficaz. **(3)**

Hay evidencia de que la aplicación local de la esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis disminuye la formación de cicatrices fibróticas, modifica la respuesta inflamatoria aguda y crónica y disminuye la cantidad de colágena formada por gramo de tejido post resección traqueal. **(3)** Después de evaluar a nivel experimental los efectos de la utilización de la esponja de CPVP como modulador del proceso de la cicatrización en los diferentes tipos de anastomosis traqueales, consideramos que el uso de la esponja de CPVP en los diferentes tipos de anastomosis traqueales en estos pacientes, puede ayudar a disminuir la frecuencia de re-estenosis post resección traqueal.

La información que hay sobre el efecto del empleo de la esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis en pacientes con estenosis traqueal es escasa y tampoco

hay ensayos clínicos aleatorizados para evaluar su eficacia en términos del desarrollo de re-estenosis.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de re-estenosis y los cambios clínicos y espirométricos en pacientes con ET, sometidos a resección con diferentes tipos de anastomosis de acuerdo con el sitio de la localización de la misma, combinada con la aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis?

Estenosis traqueal

La tráquea es un órgano tubular cuya función es la de llevar el aire inspirado, ya sea por la nariz o boca, hacia las zonas de intercambio gaseoso; sin embargo al igual que otros órganos del cuerpo no está exento de sufrir alteraciones que pongan en riesgo la vida del paciente. Dentro de ésta se encuentran las estenosis traqueales, tumores, etc, las cuales requieren generalmente de la realización de un procedimiento quirúrgico para su resolución. (4-7)

La estenosis traqueal se define como una disminución anormal en el calibre de la tráquea por retracción cicatrizal o depósito excesivo de tejido fibroso durante la cicatrización. La estenosis traqueal constituye un verdadero problema clínico de obstrucción de vías aéreas superiores y es originada principalmente por el antecedente de intubación orotraqueal, traqueostomía, procedimientos endoscópicos, infecciones, tumores, factores congénitos en la respuesta de cicatrización y condiciones inflamatorias crónicas, mala cicatrización en plastias traqueales (8-12), localización del sitio de la lesión. La estenosis de la tráquea produce signos o síntomas variables dependiendo de la reducción del calibre de la

tráquea. La mayoría de los pacientes pueden estar asintomáticos durante un periodo variable después del retiro del tubo orotraqueal o de la traqueotomía. Posteriormente se puede presentar disnea, inicialmente con el ejercicio, después con reposo, tos, dificultad para la eliminación de las secreciones y estridor. El estridor, sonido de timbre alto, penetrante, es un signo muy importante de estenosis; puede presentarse en reposo o ejercicio, ser inspiratorio, espiratorio o combinado.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), el cual es un centro de referencia para estos pacientes, en el 2014 se realizaron 231 procedimientos de vía aérea (154 dilataciones laríngeas y traqueales, 40 resecciones de tráquea y bronquios, y 37 broncoscopias con aplicación de fármacos), para su tratamiento.

La ET puede presentarse después de una intubación orotraqueal prolongada, post-traqueostomía, enfermedades inmunológicas, infecciones o inflamación crónica, son consecuencia de una cicatriz patológica en la que se presenta una fibrosis desproporcionada de la mucosa de la luz traqueal que impide la circulación de aire en ambos sentidos y representan problema clínico grave que compromete la vida de los pacientes (13).

Fisiopatológicamente en una intubación prolongada, causa más frecuente de la ET, se da posterior a una serie de pasos secuenciales los cuales inician con una necrosis isquémica de la mucosa debido a la presión por el globo de la cánula endotraqueal. Posteriormente la mucosa se ulcera y en presencia de bacterias la infección produce una pericondritis y una condritis con reabsorción cartilaginosa.

Una vez iniciado el proceso de cicatrización inicia la formación submucosa de tejido fibroso así como la contracción cicatrizal (14).

En el INER actualmente se atienden pacientes donde la principal causa de estenosis traqueal es la intubación oro-traqueal (a pesar de que hoy en día se utilizan tubos con balones con baja presión), aunque también se presentan después de una resección traqueal y seguimos sin saber exactamente porque no todos los pacientes con ese antecedente presentan estenosis traqueal, sin embargo coincidimos con la literatura en que el factor determinante en la presentación de una estenosis traqueal es consecuencia de la sobreproducción o mala remodelación de la colágena en alguna de las fases de la cicatrización.

Cicatrización.

La reparación de una herida es una integración de procesos interactivos y dinámicos, cuya secuencia se superpone en el tiempo, por lo que al proceso de cicatrización se le puede dividir en tres fases: a) inflamatoria, b) proliferativa y c) remodelación tisular.

Fase inflamatoria.

Se presenta inmediatamente después de la producción de la lesión y consiste en la formación del coágulo o tapón hemostático, a través de la cascada de coagulación que inician los elementos formes de la sangre por dos vías principales: la intrínseca y la extrínseca. Ambas llevan a la formación de trombina, enzima que transforma el fibrinógeno en fibrina y causa la coagulación de la sangre, también activa a las plaquetas. El fibrinógeno y los receptores de superficie de las plaquetas se unen y se polimerizan para formar una matriz de fibrina, dando lugar a un trombo.

El coágulo de fibrina junto con la fibronectina proporciona una matriz provisional para la migración de monocitos, fibroblastos y queratinocitos.

A las 6 horas de producida la lesión aparecen los neutrófilos atraídos por estímulos quimiotácticos específicos. Posteriormente, suceden las interacciones “célula-célula” y “célula-matriz”. Así se inicia la función de *fagocitosis* de bacterias y proteínas de la matriz por medio de la liberación de enzimas (hidrolasas, proteasas y lisozimas) y la producción de radicales libres de oxígeno. Finalmente, los neutrófilos quedan atrapados en el coágulo y se degradan con él, y los que permanecen en tejido viable mueren por apoptosis y posteriormente son removidos por los macrófagos o fibroblastos.

Dos o 3 días después de la lesión, se produce el acúmulo de monocitos que reemplazan a los neutrófilos. Los monocitos en los vasos, al llegar al tejido se transforman en macrófagos y se unen a proteínas de la matriz extracelular mediante receptores de integrina, promoviendo la fagocitosis.

Los macrófagos cuando están unidos a la matriz extracelular sufren un cambio fenotípico y de células inflamatorias se transforman en células reparadoras que liberan citoquinas o factores de crecimiento (TGF α y β , PDGF, FGF y IGF-1) con un importante papel en la neoformación tisular.

Fase proliferativa.

Consta de los siguientes procesos: fibroplasia, angiogénesis y contracción de la herida.

Fibroplasia.

Los fibroblastos constituyen las células más importantes en la producción de matriz extracelular. A medida que migran, los fibroblastos van depositando una

nueva matriz provisional de fibronectina y ácido hialurónico. Desde el tercero al quinto día son estimulados por citoquinas y factores de crecimiento (TGF β , PDGF, TNF, FGF, IL1 e IL4) para comenzar a sintetizar la matriz de colágeno y una vez que se depositó una suficiente cantidad, cesa la producción, debido a que el INF γ y la misma matriz inhiben la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.

Angiogénesis.

La angiogénesis o formación de tejido de granulación se inicia simultáneamente con la fibroplasia. En la proliferación endotelial tienen un papel especial el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y las angiopoyetinas (Ang). La Ang 2 interactúa con un receptor de las células endoteliales (Tie 2) y disminuyendo el contacto de éstas con la matriz para favorecer la acción del VEGF. Al mismo tiempo la disminución de la tensión de O₂, estimula a los macrófagos para que produzcan y secreten factores angiogénicos.

Se produce el reclutamiento de las células periendotheliales (pericitos y células de músculo liso) que van a estabilizar los vasos recién formados. Este proceso se realiza por la unión de la Ang1 al receptor Tie 2, aumentando el contacto de éstas con la matriz. Otros receptores celulares que intervienen son los de integrina, en especial el α B3, esencial para la formación y mantenimiento de los nuevos vasos.

Contracción de la herida.

Los fibroblastos sufren una serie de cambios fenotípicos. Primero un fenotipo *migratorio*, luego un fenotipo *profibrótico* y posteriormente, alrededor del noveno día del proceso de cicatrización, adoptan el fenotipo de *miofibroblasto*.

La colágena neoformada se une a través de enlaces covalentes cruzados con haces del borde de la herida. Estas uniones crean una red a través de la herida y así la tracción que realizan los fibroblastos a la matriz pericelular se puede transmitir dando como resultado una contracción coordinada. En una herida de espesor completo hay reducción del tamaño en un 40% respecto del tamaño original.

El TGF β estimula la contracción de los fibroblastos, también intervienen la angiotensina, las prostaglandinas, la bradiquinina y la endotelina.

En el último día de la cicatrización los fibroblastos inician su proceso de apoptosis, estableciéndose una transición de una cicatriz rica en fibroblastos y tejido de granulación, a una cicatriz acelular.

Remodelación Tisular.

Comienza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses. La célula principal es el fibroblasto que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágena durante la fase de reparación y que sirven como base para la migración celular y soporte tisular. Al cabo de 1 año o más, el colágeno tipo III que se depositó durante la reparación es reemplazado por el de tipo I. La degradación del primer colágeno se debe a la acción de las metaloproteinasas de la matriz (colagenasas, gelatinasas y estromalinasas), cuya actividad depende de los iones de zinc y que son estimuladas por los factores de crecimiento y por los componentes de la matriz extracelular.

Al final del proceso la cicatriz adquiere una resistencia máxima del 70% comparada con el tejido sano. La actividad celular disminuye y el tejido conjuntivo cicatrizal se torna rico en colágeno, pobre en células y vasos.

Regeneración traqueal posterior a la lesión.

Los resultados de las investigaciones respecto a la reparación traqueal “in vivo” pueden ser difíciles de interpretar debido a la variación en la cantidad de daño y por ello no existe consenso respecto a los procesos de regeneración.

La formación de tejido de granulación comprende la producción de exudado inflamatorio, con gemación de los capilares sanguíneos y movilización de las células epiteliales, que se posicionan en la superficie cruenta para facilitar su cicatrización; este hecho desde un punto de vista clínico, sobre todo si se produce de una manera exuberante, puede conducir a disminución del calibre de la vía aérea y dificultad para el paso de aire. Por otra parte la retracción inevitable en el tejido conjuntivo cicatricial, conlleva con el tiempo a una mayor o menor estrechez en la vía aérea superior como respuesta a fenómenos reparativos (15-17).

Es importante mencionar que existen tres factores que son determinantes para la reparación del cartílago traqueal y son el tamaño del defecto, madurez del cartílago y la posición del defecto sobre la superficie. Incluso bajo condiciones óptimas la reparación de defectos del cartílago hialino es difícil debido a su bajo grado de división de los condrocitos en comparación con las células que sintetizan la colágena tipo I (tejido cicatrizal) (18).

El tejido cicatrizal traqueal está compuesto principalmente por colágena tipo I que se deposita como fibras de diámetro ancho, así que cualquier tejido cicatrizal que se deposita durante la cicatrización del cartílago probablemente afecta las propiedades de reparación del tejido. Por esta razón es importante entender el mecanismo del depósito de tejido cicatrizal y cómo minimizarlo durante la cicatrización del cartílago (18).

En resumen se puede decir que la cicatrización del cartílago traqueal tentativamente es un balance entre la deposición de colágena tipo I en forma de tejido cicatrizal y la reparación por la expresión de colágena tipo II, III y proteoglicanos, así como la severidad de la inflamación del sitio de lesión (18).

Tipos de cicatrices.

Tipos de cicatrices patológicas.

La cicatrización es un proceso de reparación o regeneración de un tejido dañado mediante una cicatriz o un tejido igual al existente previo a la lesión, la cual involucra una cascada de eventos que requieren de interacciones coordinadas entre las células, factores solubles, así como de los componentes de la matriz extracelular (MEC), y dependiendo de la eficiencia y control con el que se realicen estos eventos, se producirá una cicatriz normal o patológica, ya sea deficiente o fibrótica (19)

Cicatrices deficientes.

La cicatrización deficiente o los retrasos en la cicatrización son consecuencia de una inflamación prolongada en el sitio de la lesión y se caracterizan por tener insuficiente deposición de matriz de tejido conectivo, excesiva producción de metaloproteinasas (MMPs) e insuficiente angiogénesis (20,21).

Las heridas con cicatrización deficiente comparten varias características bioquímicas como el incremento de mediadores inflamatorios, MMPs, disminución de la actividad de los factores de crecimiento que hacen que en la herida se degrade el nuevo tejido, así como los factores de crecimiento y se transformen en heridas crónicas, las cuales pueden permanecer por meses e incluso años. En la

literatura se ha descrito que la expresión excesiva y durante demasiado tiempo de la metaloproteinasa 9 (MMP-9) es un importante factor para que se presente el retraso de la cicatrización (malacia o fistulas) debido a que degrada factores de crecimiento, receptores y proteínas de la MEC que son esenciales para la cicatrización (2,21,23).

Cicatrices fibróticas.

Las cicatrices fibróticas al igual que las deficientes, siempre están precedidas por una prolongación o exageración de la fase inflamatoria de la cicatrización o una alteración durante la contracción o remodelación (2). Se caracterizan porque el tejido normal perdido se sustituye con una MEC en la que predomina la colágena como resultado de una inflamación prolongada o exagerada, disminución del factor de crecimiento transformante beta tres (TGF- β 3), incremento en la producción de factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y factor de crecimiento transformante beta 2 (TGF- β 2) (24,25). Disminución en la activación de las MMPs de la MEC (principalmente la MMP-1 y MMP-9 que son importantes para la degradación de proteínas de MEC durante la fibrosis y se ha visto que intervienen en la re-epitelización de la vía aérea y cicatrización traqueal) y, además de cambios en la expresión de fibronectina y elastina (19,20).

Tratamiento de la estenosis traqueal.

El tratamiento de la estenosis traqueal es variado siendo el estándar de oro la resección traqueal; sin embargo se han practicado diversos procedimientos como las dilataciones mecánicas o hidroneumáticas, la colocación de los distintos tipos

de férulas endotraqueales (silicón o de nitinol) y la permeabilización con láser, pero desafortunadamente estas han sido solamente de tipo paliativo (8,9,26).

Tipos de anastomosis traqueales.

Existen tres tipos de anastomosis, las cuales están indicadas de acuerdo a la localización de la ET, la primera es la anastomosis tráquea-tráquea, se utiliza ya sea en el tercio próximal, medial y distal, tiene que haber tráquea sana en los dos extremos, la segunda es la anastomosis cricoides-tráquea, se realiza cuando la ET se encuentra en el tercio proximal de la tráquea en un extremo queda el cricoides y en el otro tráquea sana, la tercera anastomosis es la laringotraqueal, es necesario reseca los anillos traqueales afectados y la cara anterior del cricoides, por lo que en un extremo de la anastomosis está el tiroides y en el otro tráquea sana. Sin embargo como ya se mencionó, su realización no está exenta de sufrir re-estenosis (27)

Se estima que el porcentaje de reestenosis traqueal posterior a una resección y anastomosis varía entre el 5%-20% (1), para tratar de evitar esto, se han utilizado estos procedimientos en combinación con diferentes fármacos moduladores de la cicatrización para evitar las fibrosis (2).

Dentro de los **MDC** probados en combinación con los procedimientos endoscópicos y quirúrgicos en tráquea, se encuentra la mitomicina C (MC) tópica y se ha utilizado porque inhibe la actividad fibroblástica; sin embargo se ha observado que en estudios realizados en animales y humanos, predisponen a la acumulación aguda de moco y costras persistentes, retrasa la re-epitelización traqueal y producen defectos en la revascularización de la mucosa, lo cual

bloquea el cierre de la herida y puede causar necrosis parcial del cartílago y no evitan la estenosis, ni la re-estenosis (2,28).

En el departamento de cirugía experimental del INER se ha utilizado con éxito el ácido hialurónico (AH), la colágena polivinil-pirrolidona y la combinación de ambos en diferentes protocolos experimentales.

La colágena polivinil-pirrolidona (CPVP) es un fármaco que existe en forma de esponja e inyectable y está constituido por una mezcla de colágena porcina tipo I irradiada con rayos gamma y polivinilpirrolidona, el cual tiene actividad fibrinolítica y actúa como remodelador de procesos fibrosos debido a que inhibe la expresión de moléculas de adhesión (ELAM-1, VCAM-1), así como de citocinas proinflamatorias y fibrogénicas (IL-1 β , TNF- α , TGF-1 β y PDGF-AB). Clínicamente la aplicación intralesional semanal (vida media del fármaco) del medicamento ha tenido éxito para el tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas, fibrosis dérmicas y de tendones, ya que disminuye el volumen de la cicatriz, desaparece el infiltrado inflamatorio y restablece la arquitectura normal de la cicatriz tratada (29,30). Experimentalmente se ha observado que en conejos a los que se les realizó una laparotomía con apendicectomía donde al grupo de estudio se aplicó esponja de CPVP y se evaluó la formación de adherencias intraabdominales postquirúrgicas, observaron que éstas disminuyen (31). El uso de la CPVP sola o en combinación con el AH en estudios experimentales realizados en perros donde después de una RAT se instilaron los medicamentos endotraqueal con apoyo de una broncoscopia para evitar la estenosis, se ha descrito que disminuye su aplicación la cantidad de colágena formada por gramo de tejido traqueal en el sitio de la anastomosis y provoca que la consistencia del tejido traqueal sea más firme

que la del tejido normal (32,33). Con base en la evidencia previa nosotros pensamos que la aplicación de una esponja de CPVP sobre cualquier tipo de anastomosis traqueal en pacientes con ET después de resecar el tejido afectado, mejorará la cicatrización y disminuirá la presencia de re-estenosis postquirúrgica.

II. JUSTIFICACION.

La estenosis traqueal continua siendo un reto para el personal de salud, el INER ICV centro de referencia nacional para pacientes con este padecimiento. Se han descrito diversos tratamientos para esta patología, siendo la resección traqueal considerada el tratamiento de primera de elección; sin embargo, no está exenta de sufrir complicaciones y dentro de estas se encuentran la re-estenosis que varía del 5-22% y de las cuales la más frecuentes son las que se presentan después de la anastomosis laringotraqueal, anastomosis cricoides-tráquea y finalmente las de anastomosis tráqueo-tráquea. Después de evaluar los resultados obtenidos en la prevención de re-estenosis post-resección traqueal a nivel experimental utilizando como modulador de la cicatrización a la CPVP, el cual disminuye la formación de cicatrices fibróticas, modifica la respuesta inflamatoria aguda, así como crónica respectivamente y disminuye la cantidad de colágena formada por gramo de tejido post resección traqueal; consideramos que el uso de la esponja de CPVP en los diferentes tipos de anastomosis traqueales con estos pacientes puede ayudar a disminuir una re-estenosis post resección traqueal.

III. HIPÓTESIS.

La frecuencia de re-estenosis en pacientes con ET, sometidos a resección con diferentes tipos de anastomosis de acuerdo con el sitio de la localización de la misma, será 50% menos en el grupo en el que se realice de forma simultánea la aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis.

IV. OBJETIVO GENERAL.

Valorar la frecuencia de re-estenosis y los cambios clínicos y espirométricos en pacientes con ET, sometidos a resección con diferentes tipos de anastomosis de acuerdo con el sitio de la localización de la misma, combinada con la aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Comparar la evolución clínica de los pacientes operados de ET con resección y anastomosis laringotraqueal, cricoideo-traqueal o tráqueo-tráqueal con aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis en comparación con los pacientes que solo fueron sometidos al procedimiento quirúrgico.

- Comparar los cambios espirométricos postquirúrgicos y determinar la presencia de re-estenosis en pacientes con estenosis traqueal sometidos a resección y laringotraqueal, cricoideo-traqueal o tráqueo-tráqueal con aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis en comparación con los pacientes que solo fueron sometidos al procedimiento quirúrgico.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio y población.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado abierto en el que se incluyeron 158 pacientes que asistieron a la clínica de tráquea del INERICV en el periodo comprendido de julio 2014 a septiembre del 2017.

Criterios de inclusión.

Ser paciente del INERICV. Tener diagnóstico de ET o laringotraqueal, mediante broncoscopía. Que de acuerdo con la escala clínica **de Cotton-Mayers** y hallazgos anatómicos **por broncoscopía**, fueron **candidatos** quirúrgicos a resección traqueal y que hayan firmado el consentimiento informado para procedimientos quirúrgicos del INER.

Criterios de exclusión.

Todo paciente del INERICV con diagnóstico de estenosis traqueal o laringotraqueal de etiología reumatológica, idiopática o con resección traqueal previa. Pacientes con antecedente de alcoholismo o toxicomanías, mujeres embarazadas o en lactancia, así como aquellos que utilicen fármacos que alteren la cicatrización. Pacientes que no acepten o revoquen el consentimiento informado.

Cálculo del tamaño de muestra y poder.

Tamaño de muestra necesario para comparar 2 proporciones: 2 muestras a una cola. (34)

El cálculo es asumiendo que las proporciones en los dos grupos son diferentes, en donde las hipótesis son:

$$H_0: P_A = P_B$$

$$H_1: P_A < P_B$$

De acuerdo a estudios previos de la literatura, los pacientes que se someten a traqueoplastia pueden desarrollar re-estenosis hasta un 22%, y conforme a nuestra hipótesis planteada esperamos que éste porcentaje disminuya a un 10%

Proporción del grupo A (intervención) 0.10

Proporción del grupo B 0.20

Relación de muestra 1/1

Alfa = 0.05

Beta = 0.20

Poder, 1-beta = 0.80

N= 155 pacientes por grupo.

Debido a que no logramos estudiar el tamaño de muestra calculado, el poder que tenemos con la muestra estudiada que incluye 72 casos en el grupo de intervención y 86 en el grupo control, es de 0.63.

Consideraciones éticas

El proyecto fue realizado con la aprobación del comité de Bioética con el número C48-15. Los procedimientos se realizaron bajo consentimiento informado de los participantes, en donde se les comunicó la justificación y objetivos de la investigación, especificando que no se le ofrecerá ninguna remuneración económica por su participación en el estudio y las posibles ventajas que le podrá

dejar este tipo de tratamiento, garantizando aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos a realizar o la investigación, su libertad de abandonar el estudio cuando lo considere pertinente con respeto a su privacidad, y que las pruebas en estudio no generaran cargos adicionales.

Los datos se manejaron bajo la más estricta confidencialidad y solo para fines del presente trabajo los cuales fueron codificados y accesibles únicamente a los médicos tratantes e investigadores.

Grupos de estudio

A todos los pacientes se les realizó resección traqueal con anastomosis laringotraqueal, cricoideo-traqueal o tráqueo-tráqueal, de acuerdo a la localización de la ET y a 72 pacientes al concluir la anastomosis se les aplicó de manera aleatoria una esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis y a otros 86 no.

Grupo I (n=72): Resección traqueal con aplicación de esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis.

Grupo II (n=86): Resección traqueal sin MDC.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable desenlace: Re-estenosis

Se definió re-estenosis traqueal como aquel paciente ya operado de RAT que presentó disnea, estridor y disminución del FEV1 posterior a la cirugía, que se confirmó mediante observación directa de la tráquea mediante estudio

broncoscópico y que requirió algún tipo de intervención para permeabilizar la vía aérea.

Variable intervención: Aplicación de una esponja de CPVP en el sitio de la anastomosis.

La esponja es un sólido fibroso de 30 x 60 mm preparado a base de colágena "nativa" obtenida de la piel de porcino y polivinilpirrolidona; es seco, absorbible, de porosidad fina y color blanco a amarillento, es estéril y atóxico. Cada cm² de esponja tiene 2.2 gr de colágeno, pirrolidona y citratos como estructurante.

Técnica Quirúrgica.

Bajo anestesia general balanceada, con intubación orotraqueal o por estoma traqueal en su caso, con el paciente en decúbito dorsal e hiper-extensión cervical, previa asepsia y antisepsia sobre la región cervical anterior, se realizó una incisión en collar, se seccionó el músculo platisma, se realizaron colgajos cutáneos, superior e inferior y se fijaron a piel con puntos de seda, se continuó por línea media separando los músculos pre tiroideos, se cortó el istmo del tiroides, se disecó la cara anterior y lateral de la tráquea, se localizó el sitio de la ET, se disecó la tráquea del esófago, se colocaron dos puntos de sutura en la tráquea distal a la estenosis, que se utilizan para tracción y control de la vía aérea, y en su caso puntos proximales en el cartílago cricoides, se resecó todo el segmento afectado, se realizó ventilación cruzada intracampo.

En los pacientes a los que se les realizó anastomosis laringotraqueal, en la porción proximal se resecó la cara anterior del cricoides, utilizando la técnica de

Pearson; mientras que en la parte distal la tráquea afectada se realizó la anastomosis tráquea cartílago tiroides con poliglactina 910 de 3-0 (Vicryl, Ethicon, New Jersey, USA) puntos simples circunferenciales (Figura 1).

Por otro lado, en los pacientes a los que se les realizó anastomosis cricotraqueal, se resecó proximal al 1er anillo traqueal y en la parte distal la tráquea afectada, posteriormente se realizó la anastomosis tráquea-cartilago cricoides, con poliglactina 910 de 3-0 (Vicryl, Ethicon, New Jersey, USA), puntos simples circunferenciales (Figura 2).

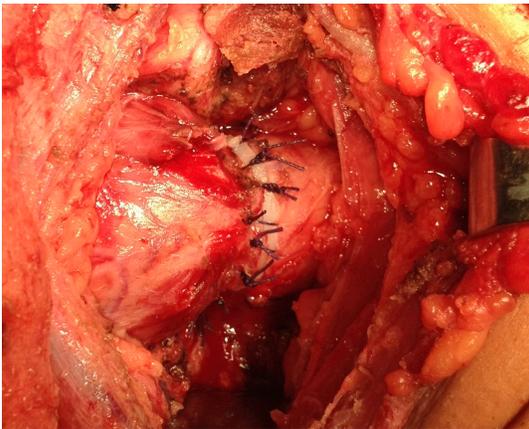


Figura 2. Se observa la línea de sutura en una anastomosis crico traqueal

En los pacientes a los que se les realizó anastomosis traqueo-traqueal, se realizó una resección proximal y en la parte distal la tráquea afectada y se realizó la anastomosis tráquea-tráquea, con poliglactina 910 de 3-0 (Vicryl, Ethicon, New Jersey, USA), puntos simples, circunferenciales (Figura 3).

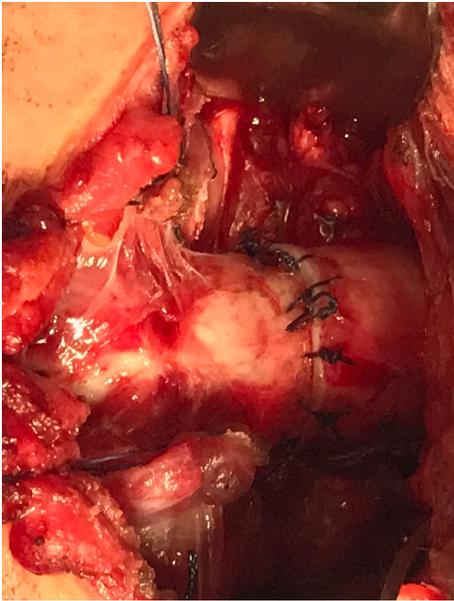


Figura 3. Se observa la línea de sutura en una anastomosis traqueo-traqueal

Al grupo de estudio se le aplicó al terminar la anastomosis la CPVP en forma de esponja. (Figura 4)

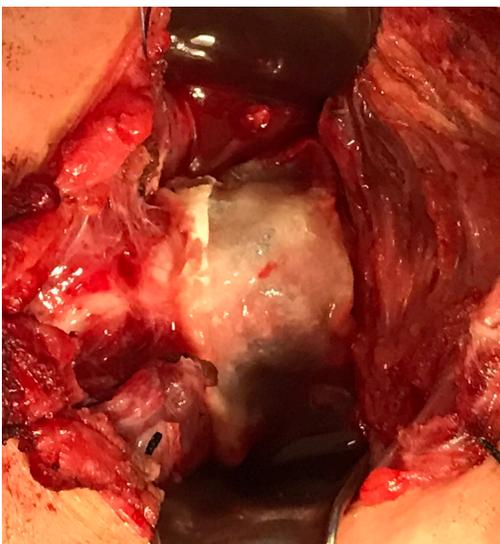


Figura 4. Se observa la CPVP encima de la línea de sutura en una anastomosis traqueo-traqueal

Evaluación

El seguimiento de los pacientes fue de aproximadamente de 2 años posterior a la realización de la cirugía. Se evaluó la presencia de re-estenosis traqueal postcirugía mediante evolución clínica, espirometría realizada a los 3, 6, 12 y 24 meses después del procedimiento quirúrgico, así como por broncoscopia cuando lo requirió el paciente, es decir en caso de sospecha de re-estenosis traqueal por presentar disnea, estridor y disminución del FEV1 en la espirometría.

La evaluación espirométrica, se realizó mediante una espirometría seriada realizada a los tiempos antes mencionados y en ésta se valoró la presencia de obstrucción traqueal utilizando los valores del FEV1.

Se evaluaron las complicaciones de la aplicación de la esponja de CPVP.

Análisis Estadístico

Descripción de los grupos de comparación.

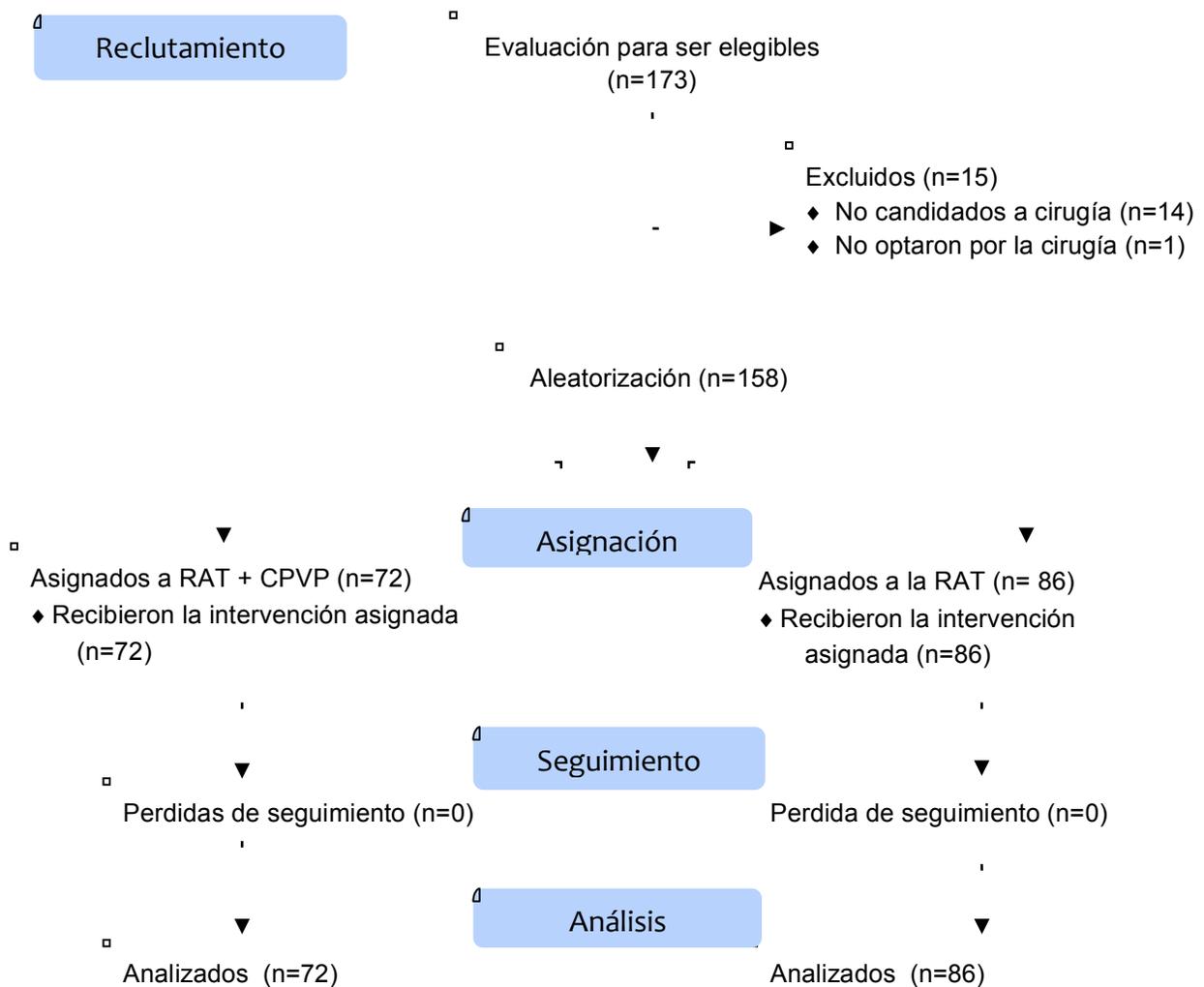
Se compararon los grupos de estudio en sus condiciones basales de acuerdo a sus características generales y clínicas como tabaquismo, comorbilidades, localización de la ET y tipo de anastomosis realizada. Se presentaron como medidas de resumen en media o mediana según su distribución y medidas de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartil) para variables continuas y, en porcentaje para variables categóricas. La evaluación de las diferencias entre grupos fue con estadística paramétrica (prueba de t de Student) o no paramétrica (U-Mann Whitney) de acuerdo con la distribución de las variables.

Para la comparación de frecuencias se utilizó la prueba de χ^2 .

Para la evaluación de los valores del FEV1, se realizó análisis de varianza de medidas repetidas (ANDEVA MR). Todos los valores de $p < 0.05$, se consideraron como significativos.

RESULTADOS

Diagrama de flujo



Se operaron 158 pacientes, de los cuales 52 fueron del sexo femenino (23 con CPVP vs 29 sin CPVP) y 106 del sexo masculino (49 con CPVP vs 57 sin CPVP) (Tabla 1), con una edad promedio de 38.25 en el grupo estudio y 34.73 en el grupo control, con un rango de edad (7-79) años.

Tabla 1. Características de los 158 casos por grupo de estudio

Grupos, No. (%)	RT más CPVP n= 72	RT estándar n= 86	Valor de p
Edad Promedio, DE	38.25 (14.06)	34.73 (14.03)	0.119
Sexo, No. (%)			0.474**
Hombre	49 (68.05)	57 (66.27)	
Mujer	23 (31.94)	29 (33.72)	
Tabaquismo No.	60	21	0.402
Comorbilidad, No. (%)			
Diabetes mellitus	8 (11.11)	15 (17.44)	0.261*
Obesidad	18 (25)	20 (23.25)	
Otras	14 (19.44)	18 (20.93)	
Localización de la estenosis, No. (%)			
Proximal	60 (83.33)*	68 (79.06)*	0.044*
Medio	12 (16.66)	13 (15.11)	
Distal	0 (0)	5 (5.81)	
Anillos resecaados, Promedio, DE	4.19 (1.30)	4.27 (1.28)	0.707**
Tipo de anastomosis, No. (%)			0.009*
Tráquea-tráquea	41 (56.94)*	52 (60.46)*	

Cricoides-tráquea	27 (37.50)	17 (19.76)	
Laringotraqueal	4 (5.55)	17 (19.76)	

Abreviaciones: RT, Resección traqueal; CPVP, Colágena polivinil-pirrolidona; DE, desviación estándar; *Chi cuadrada, **t de Student.

Al valorar la localización de la estenosis traqueal se observó que 128 (81%) pacientes mostraron ET proximal ($p = 0.04$), 25 (15%) ET media y 5 ET distal (3%). De acuerdo al número de anillos resecaos el promedio fue de 4.19 para el grupo de estudio y 4.27 para el grupo control. (Tabla 1).

Las comorbilidades que más se presentaron en los pacientes fueron la diabetes mellitus en 23 casos (8 de CPVP y 15 del tratamiento estándar y 34 con obesidad (17 pacientes por grupo), al comparar la presencia de estas 2 comorbilidades no se observó diferencia importante ($p > .05$ Chi cuadrada). Tabla 1.

Al evaluar la presencia de ET postcirugía se observó que 3 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico combinado con la CPVP presentaron ET; mientras que 11 de los que recibieron el tratamiento estándar la mostraron ($p = 0.05$ Chi cuadrada) (Tabla 2)

Tabla 2. Re-estenosis por grupo de estudio

	RT más CPVP n=72	RT estándar n=86	Valor de p
Re-estenosis, No. (%)	3 (4.16)	11 (12.79)*	0.05*
Síntomas			
Disnea	3 (4.16)	11 (12.79)*	
Tos	3 (4.16)	11 (12.79)*	
Estridor	3 (4.16)	11 (12.79)*	
Localización de la estenosis			0.327*
Proximal	3 (4.16)	7 (8.13)	
Medio	0	4 (4.65)	
Distal	0	0	
Tipo de anastomosis			0.377*

Tráquea-tráquea	1 (1.38)	7 (8.13)	
Cricoides-tráquea	2 (2.77)	1 (1.16)	
Laringotraqueal	0	3 (3.48)	
Anillos resecaados, Promedio, DE	5.6 (1.15)**	3.72 (1.19)	0.027**

Abreviaturas: RT, Resección traqueal; CPVP, Colágena polivinil-pirrolidona; * Ji cuadrada, **t de Student.

De estos pacientes 1 recibió tratamiento RAT tráquea tráquea más CPVP y 2 cricoides tráquea más CPVP: mientras que de los que recibieron el tratamiento estándar 7 en los que se realizó anastomosis tráquea tráquea, 1 cricoides tráquea y 3 anastomosis laringotraqueal presentaron re-estenosis; sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$ Chi cuadrada) (Tabla 2).

Los estudios espirométricos seriados mostraron que los pacientes de ambos grupos que no mostraron re-estenosis tienen una evolución satisfactoria y sin patrón obstructivo (Tabla 3).

Tabla 3. FEV 1 En diferentes momentos post cirugía

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínim o	Máxim o
						Límite inferior	Límite superior		
FEV1	CPVP	40	88,27	14,83	2,34	83,53	93,01	53,00	121,00
3meses	Tratamiento Estándar	46	84,32	15,27	2,25	79,79	88,86	45,00	116,00
	Total	86	86,16	15,11	1,62	82,92	89,40	45,00	121,00
FEV1	CPVP	34	89,17	11,64	1,99	85,11	93,23	65,00	119,00
6meses	Tratamiento Estándar	33	87,54	15,75	2,74	81,96	93,13	61,00	127,00
	Total	67	88,37	13,73	1,67	85,02	91,72	61,00	127,00
FEV1	CPVP	29	87,13	11,17	2,07	82,88	91,38	69,00	116,00
1 año	Tratamiento Estándar	31	90,00	13,28	2,38	85,12	94,87	63,00	126,00

Total	60	88,61	12,29	1,58	85,44	91,79	63,00	126,00
FEV1 CPVP	18	89,22	13,29	3,13	82,61	95,83	66,00	116,00
2 años Tratamiento Estándar	8	84,87	18,90	6,68	69,07	100,67	64,00	124,00
Total	26	87,88	14,98	2,93	81,83	93,93	64,00	124,00

Abreviaturas: FEV1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CPVP, Colágena polivinil-pirrolidona

No evidenció, ni documentó ninguna complicación por la aplicación de la esponja de CPVP

VIII. DISCUSIÓN.

Los resultados de este ensayo clínico aleatorizado confirmaron nuestra hipótesis al demostrar que la aplicación de CPVP en esponja después de una RAT en pacientes con ET demostró ser segura y eficiente, ya que disminuyó la frecuencia de re-estenosis sin importar el tipo de anastomosis traqueal realizada y, la intervención no produjo eventos adversos. El tejido dañado se reparó mediante la deposición de colágena, remodelación de la colágena y la formación de una cicatriz. El estudio incluyó una población homogénea y comparable en cuanto a la enfermedad y sus características clínicas. Hasta donde sabemos, éste es el primer ensayo clínico aleatorizado sobre la aplicación de CPVP en esponja en los casos con estenosis traqueal y que son sometidos a RAT.

El manejo de las estenosis traqueales es uno de los problemas más difíciles de resolver para el cirujano de tórax y cuello, debido a que la formación de una

cicatriz desproporcionada y la reestenosis son complicaciones de la cicatrización traqueal (35-38).

La adecuada cicatrización traqueal se presenta por un balance entre la deposición de colágena tipo I, expresión de colágena tipo II, III y proteoglicanos, así como con una respuesta inflamatoria moderada (18), por lo que se puede pensar que el alterar el grado de inflamación de sitio de lesión y la expresión de los diferentes tipos de colágena durante la cicatrización traqueal, permitirá una adecuada homeostasis entre ellas y la formación de una cicatrización que no provoque estenosis traqueal.

Para prevenir las estenosis traqueales se han realizado diversos estudios en los que se han aplicado diferentes fármacos como los esteroides, así como la mitomicina C (MC), pero no se ha obtenido el éxito deseado ya que no evitan la reestenosis. Experimental se ha utilizado el AH, CPVP y AH combinado con CPVP, con el fin de modular el proceso de cicatrización y prevenir la formación de una cicatriz excesiva (3,17,39) y se ha observado que estos disminuyen el grado de inflamación, fibrosis, cantidad de colágena formada por gramo de tejido traqueal y la re-estenosis traqueal; sin embargo su uso en la clínica no se ha estudiado.

Los hallazgos de este trabajo con respecto al género en los que más se presentan las ET, coinciden con lo descrito en la literatura en la que se menciona que las ET se asocian más a los hombres jóvenes que sufren accidentes automotores que requieren de intubación orotraqueal durante su tratamiento (40).

En este estudio se observó mayor frecuencia de ET a nivel proximal, porque a este nivel, en los pacientes intubados es el lugar en el que el globo del tubo endotraqueal queda establecido y provoca isquemia y necrosis de la mucosa traqueal, lo cual desencadena una inflamación prolongada y cicatrización defectuosa. Estos hallazgos concuerda con lo descrito por Wain et al (41) y Olmos et al (39) quienes han estudiado la presencia de estenosis postintubación experimental y clínicamente.

De acuerdo con la cantidad de tráquea resecada autores como Wright (42) y Bibas (43) lo reporta en centímetros resecados, y de acuerdo con lo observado por ellos tienen riesgo de re-estenosis aquellos con más de 4 cm resecados, en este trabajo se reportan la cantidad de anillos resecados, 5.6 en el grupo de CPVP y 3.7 en el grupo control, cada anillo traqueal mide en promedio 0.5 cm en la tráquea sana, en la que tiene estenosis ésta se contrae, por lo que el tamaño se estima que sea menor.

Con respecto al tipo de anastomosis realizada para el tratamiento de la ET en este estudio concuerda con lo reportado con Bibas et al, quienes al estudiar las el tipo de anastomosis que se realizan después de una resección traqueal, son las traqueo-traqueales (43).

En este trabajo, al igual que Bibas y cols (43) se definió re-estenosis traqueal como aquel paciente ya operado de RAT que presentó disnea, estridor y disminución del FEV1 posterior a la cirugía, que se confirmó mediante observación directa de la tráquea mediante estudio fibrobroncoscopico y que requirió algún tipo de intervención para permeabilizar la vía aérea.

En este estudio la presencia de esta complicación fue originada en la anastomosis como reportaron Wright y Bibas, la re-estenosis fue la complicación de la anastomosis más común se presentó en 14 pacientes (8.8%), muy similar a la reportado por Wright (8.3%) (41) e inferior a lo reportado por Bibas (16%) (43)

La menor frecuencia de re-estenosis en los pacientes tratados con la esponja de CPVP consideramos fue originada porque este fármaco tiene la capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria mediada por interleucinas y citocinas, la fibrosis y mejora la organización de las fibras de colágena como se observa en tejidos sanos. Además nuestros hallazgos, como la menor frecuencia de re-estenosis, concuerdan con lo observado en los estudios experimentales realizados en la cirugía de tráquea en perros y ratas (3,39).

En relación a las comorbilidades en la literatura está descrita que la presencia de diabetes mellitus y la obesidad son patologías que mantienen a los pacientes en un estado inflamatorio crónico y son un factor que predispone a la re-estenosis traqueal después de la reconstrucción traqueal (44), lo cual se debe principalmente a la afectación que sufre la microcirculación en los pacientes con esta enfermedades y que predispone a la presencia de alteraciones en el proceso de cicatrización (42). En este estudio la obesidad y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentemente observadas pero no hay diferencia significativa con el grupos de estudio.

Por otro lado, los estudios espirométricos seriados mostraron que los pacientes de ambos grupos que no mostraron re-estenosis tienen una evolución satisfactoria y sin patrón obstructivo debido a que presentaron buena cicatrización. En lo que respecta a las espirometrias en los pacientes que desarrollaron re-estenosis,

estas no se llevaron a cabo porque esta complicación se presentó durante los primeros 30 días postcirugía y en este periodo postoperatorio mediato, está contraindicada su realización (45)

IX. CONCLUSIONES.

La aplicación de CPVP en esponja durante una RAT en pacientes con ET demostró ser segura y eficiente, ya que disminuyó la frecuencia de re-estenosis sin importar el tipo de anastomosis traqueal realizada, por lo que se puede proponer como una intervención para pacientes con las características descritas.

X. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Lorenz R. Adult laryngotracheal stenosis: etiology and surgical management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11:467-472.
- 2.- Silva-Martínez M. Expresión de TGF- β 1, deposición de colágena en cicatriz traqueal después de la aplicación de diferentes moduladores de la cicatrización postraqueoplastía. Tesis Licenciatura de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. 2016.
- 3.- Olmos JR, Hernández C, Díaz E, Jasso R, Sotres A, Gaxiola M: Wound Healing Modulators In A Tracheoplasty Canine Model. *J Invest Surg.* 2007; 20:333-338.
- 4.- Dellmann H.D. Histología veterinaria. Sistema respiratorio. ed. Acribia S.A. Zaragoza España 1993:159-176.
- 5.- Plopper CG, Mariassy AT, Lollini LO. Structure as revealed by airway dissection. A comparison of mammalian lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 28: S4.
- 6.- Ortiz MA. Histología. Tejido óseo y cartílago. 2008; 5: 128-155.
- 7.- Tojo T, Niwaya K, Sawabata N, Nezu K, Kawachi K, Kitamura S. Tracheal allogenic immunoresponse is reduced by cryopreservation canine experiment. *Transplant Proc.* 1996; 28: 1814-1815.
- 8.- Reza R, Stanley M S, Gerald BH. Mitomycin: Effects on Laryngeal and Tracheal Stenosis, Benefits and Complications. *Ann Otol Laryngol.* 2001; 110: 1-6.

- 9.- Soda MA, Delgado A, Morales J. Manejo quirúrgico de las estenosis traqueales. *Gaceta Médica de México*. 1994; 130: 386-389.
- 10.- Lau E. Richard, Schwartz Anthony, Buergelt D. Claus. Tracheal resection and anastomosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1980; 176:134-139.
- 11.- Davidson IA, Cruickshank AN, Duthie WH, Bargh W. Duncan JG. Tracheal Lesions Following tracheostomy. *Proc R Soc Med*. 1971; 64: 886-890.
- 12.- Gallit J. Clark AF. Wound repair in the context of extracellular matrix. *Current Opinion in Cell Biology*. 1994; 6: 717-725.
- 13.- González I. Efecto de la aplicación de la mezcla de ácido hialurónico y colágeno polivinil-pirrolidona y de la mitomicina C sobre la expresión de decorina en la cicatriz postraqueoplastía en un modelo experimental canino. Tesis Especialidad de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello. México D.F. Facultad de Medicina. UNAM, 2013.
- 14.- Weymuller EA. Laryngeal injury from prolonged endotracheal intubation. *Laryngoscope* 1988; 98 Suppl 45, Part 2: 1-15.
- 15.- Wang Z, Pankratov MM, Gleich LL, Rebeiz EE, Shapshay SM. New technique for laryngotracheal mucosa transplantation. 'Stamp' welding using indocyanine green dye and alumin interaction with diode laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 773-777.
- 16.- Bjorkerud S, Ekedahl C, Hansson PG, Jeppsson PH, Lindstrom J. Experimental tracheal wall injury. *Acta Otolaryngol*. 1973; 75: 387-388.

- 17.- Olmos-Zúñiga JR, Santos-Cordero JA, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, Gaxiola-Gaxiola MO, Mora Fol JR. Efecto del ácido hialurónico sobre la cicatrización traqueal en un modelo experimental canino. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004; 55:81-87.
- 18.- Silver FH, Glasgold AI. Cartilage wound healing. An overview. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995; 28: 847-864.
- 19.- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004; 9: 283-289.) (Salem C, Vidal A, Mariangel P, Concha M. Cicatrices hipertróficas y queloides. *Cuad. Cir.* 2002; 16: 77-86.
- 20.- Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. *Clin Plast Surg.* 2003; 30: 77-89.
- 21.- Chen WY, Rogers AA. Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2007; 15: 434-449.
- 22.- Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 951-961.
- 23.- Liu Y, Min D, Bolton T, Nubé V, Twigg SM, Yue DK, McLennan SV. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009; 32: 117-119. doi: 10.2337/dc09-1394.

- 24.- Elicora A, Liman ST, Yegin BA, Akgül AG, Eroglu H, Yildiz K, Topcu S, Ozer C. Effect of locally applied transforming growth factor beta 3 on wound healing and stenosis development in tracheal surgery. *Respir Care*. 2014; 59: 1281-1286.
- 25.- Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 359: 839-850.
- 26.- Soda MA, Delgado FA, Fernández EJ, Gánem MJ and Borgstein VJ. Estenosis laringotraqueales: Experiencia en el Instituto Nacional de enfermedades Respiratorias. *An Orl Mex*. 1990; 35: 85-92.
- 27.- Bibas BJ, Terra RM, Oliveira Junior AL, Tamagno MF, Minamoto H, Cardoso PF, Pêgo-Fernandes PM. Predictors for postoperative complications after tracheal resection. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 277-282. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.03.019. Epub 2014 May 10.
- 28.- Cortés de Miguel S, Cabeza Barrera J, Gallardo Medina M, Cassini Gómez de Cádiz LF, Salmerón-García A, Rodríguez Lucas F. Mitomicina C tópica endotraqueal como terapia complementaria al tratamiento endoscópico de la estenosis laringotraqueal fibrótico-cicatricial recurrente. *Farm Hosp*. 2011; 35: 32-35.
- 29.- Rodríguez R, Furuzawa J, Corchado A, Krötzsch F. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cytokine down modulation. *Wound Rep Reg*. 2001; 9:166.

- 30.- Suárez C, Salgado RM, Apis AM. Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágena polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. *Cir Plast.* 2004; 14:5-13.
- 31.- Cervantes C, Olaya E, Testas M, García N, Coste G, Arrellin G, Luna A, Krötzsch F. Collagen-PVP, A collagen síntesis modulator, decreases intraperitoneal adhesions. *J Surg Research.* 2003; 110:207-210.
- 32.- Loyola-Garcia U. Respuesta Terapéutica A La Colágeno-Polivinil Pirrolidona En Un Modelo Experimental De Estenosis Traqueal Canino. Tesis Especialidad de Cirugía Torácica. México D.F. Facultad de Medicina. UNAM, 2001.
- 33.- Santillán Artolózaga A. Efecto de diferentes moduladores cicatrízales en la traqueoplastía. Tesis Especialidad de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello. México D.F. Facultad de Medicina. UNAM, 2006.
- 34.- Chow S, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research.* 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. 2008; 89.
<http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Proportions/2-Sample-1-Sided>
(último acceso: 06 de enero de 2018)
- 35.- Grillo HC. Development of tracheal surgery: A historical review. Part 1: Techniques of tracheal surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75:610–619.
- 36.- Grillo HC. Development of tracheal surgery: A historical review. Part 2: Treatment of tracheal diseases. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75:1039–1047.

- 37.- Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can Topical Mitomicyn Prevent Laryngotracheal Stenosis?. *Laryngoscope*. 1999;109:1594-1600.
- 38.- Adolph VR, DiSanto SK, Bleacher JC, et al: The Potential Role of the Lymphocyte in Fetal Wound Healing. *J. Pediatric Surg*. 1993; 28:1316-1620.
- 39.- Olmos-Zuñiga, J. R., Silva-Martínez, M., Jasso-Victoria, R., Baltazares-Lipp, M., Hernández-Jiménez, C., Buendía-Roldan, I, et al: Effects of Pirfenidone and Collagen-Polyvinylpyrrolidone on Macroscopic and Microscopic Changes, TGF- β 1 Expression, and Collagen Deposition in an Experimental Model of Tracheal Wound Healing. *BioMed Research International*, 2017;2017:1-9
- 40.- INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. 2015. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp> (último acceso: Agosto de 2017).
- 41.- Wain JC. Postintubation tracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 21: 284-289.
- 42.- Wright CD, Grillo HC, Wain JC, Wong DR, Donahue DM, Gaijssert HA, Mathisen DJ. Anastomotic complications after tracheal resection: prognostic factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128: 731-739.
- 43.- Bibas BJ, Terra RM, Oliveira Junior AL, Tamagno MF, Minamoto H, Cardoso PF, Pêgo-Fernandes PM. Predictors for postoperative complications after tracheal

resection. Ann Thorac Surg. 2014; 98: 277-282. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.03.019. Epub 2014 May 10.

44.- Madariaga, M, Gaissert H. Reresection for recurrent stenosis after primary tracheal repair. J Thorac Dis. 2016; 8: S153-S159.

45.- Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del-Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, Silva-Cerón M, Cid-Juárez S, Gochicoa-Rangel L, Espirometría: recomendaciones y procedimiento, Neumol Cir Torax 2016; 75: 173-190.