

UNIVERSIDAD NACIONAL DE  
CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA EFICACIA  
DEL REEMPLAZO DE TRÁQUEA  
CON AORTA Y SOPORTE INTRALUMINAL  
Y EXTRALUMINAL”

Trabajo de Tesis para optar al  
Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Héctor Antonio Schiaroli

CÓRDOBA  
REPÚBLICA ARGENTINA  
2011

## COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

DIRECTOR:

Prof. Dr. Sadi Vital Rodríguez

INTEGRANTES:

Prof. Dr. Sebastián Avalos

Prof. Dr. Carlos Alberto Soñez

Artículo 30° del reglamento de la Carrera de  
Doctorado en Medicina y Cirugía:

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE  
HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE  
ESTA TESIS”

## ***DEDICATORIA***

A mi esposa: Alicia

A mis hijos: Javier, Cristian, Federico, Matías y Agustín

# Agradecimientos

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis doctoral es inevitable que nos asalte un muy humano egocentrismo que nos lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que uno ha realizado. Sin embargo, el análisis objetivo muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiera sido imposible sin la participación de personas e Instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

La gratitud no es una virtud frecuente. Hoy siento el impulso de rendir un homenaje en primer lugar para quienes, de una u otra manera, han tenido que ver con mi formación: a mis maestros Carlos Sodini, Federico Phileu, Pedro Ferraina, Adolfo Uribe Echevarría, Sadi Vital Rodríguez, Elías Hurtado Hoyos y Lorenzo Fernández Fau quienes supieron estimular en mí el conocimiento, intercambiándolos de manera vital y dinámica con sus talentos plenos de postulados afirmativos, los que influyeron en mi instrucción con exigencia y excelencia a toda costa. A todos, mil gracias.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Prof. Dr. Sadi Vital Rodríguez por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. La confianza y libertad que me ha concedido, así como su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte invaluable, no sólo en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido clave del buen trabajo que hemos realizado juntos.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. Sebastián Avalos por su importante aporte y participación activa como miembro de la comisión de seguimiento de tesis. Debo destacar por encima de todo, su disponibilidad, paciencia y honestidad intelectual que junto a su nivel científico ha enriquecido el trabajo realizado, virtudes éstas que sin lugar a dudas, generaron un especial respeto y admiración.

Agradezco de manera especial al Prof. Dr. Carlos Soñez como integrante de la Comisión de seguimiento de tesis de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) por su atenta colaboración, en particular en la corrección, tanto en su formato como en su contenido, guía indispensable para el desarrollo de este trabajo.

Quiero extender mi más profundo y sincero agradecimiento al Prof. en Ciencias Veterinarias José Sereno por permitir que esta tesis doctoral se desarrollara en el marco de un proyecto de colaboración entre su grupo, integrantes del Departamento de Clínica Animal de la facultad de Agronomía y Veterinaria (FAV) de la Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC) y quienes integramos la Unidad de Cirugía experimental del Nuevo Hospital Río Cuarto (NHRC). Debo agradecer también su amabilidad y su invaluable dedicación durante mi estancia en su grupo, durante las cuales tuve todo el soporte profesional y logístico para alcanzar los objetivos perseguidos. Me gustaria agradecerle su presencia con todas las actividades desarrolladas en las intervenciones quirúrgicas, en el mantenimiento y manejo de los animales. No cabe duda que su participación ha enriquecido el trabajo realizado y además, el surgimiento de una sólida amistad.

A los integrantes del grupo de trabajo del Dr. José Sereno, Prof. Médico Veterinario Marcos Sereno, adjunto de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT) y a los prof. Médicos Veterinarios de la Cátedra de Patología Quirúrgica de la FAV de la UNRC, Oscar Luján, Mario Salvi, Javier Rotondo y Jorge Villaseñor por su profesionalidad y colaboración a la hora de realizar cada procedimiento quirúrgico.

A la prof. Ingeniera Claudia Ledesma de la Cátedra de Matemáticas (FAV), por su inestimable ayuda en el aporte estadístico de este estudio.

A los señores técnicos Omar E. Montoya y Gastón H. Real del Departamento de Anatomía (FAV) por su colaboración y paciencia en las instancias de realizar cada una de las necropsias.

Al licenciado (Lic.) Mario Lazarte del Departamento de Informática (FAV) por la profesionalidad en su labor.

A los integrantes del Departamento de Producción Audiovisual, Eduardo Aguirre, Oscar Ficco, Cecilia Grosso, Paula Pérez y Gastón Torres de la UNRC por su colaboración y valiosos aportes realizados en la recolección y edición de los materiales fotográficos y de filmación, vaya entonces para todos ellos mi más sincero agradecimiento.

No puedo dejar de mencionar a los integrantes de la Residencia de Clínica Quirúrgica del NHRC, algunos ya egresados Dres. Liendo Pablo, Abdala Víctor, Alba Matías, Criado del Río Esteban, Cavagnano Consuelo, Jimena Patiño, especialmente a Pablo Torlaschi y Pablo Angulo quienes supieron interpretar fielmente las tareas encomendadas.

Durante el desarrollo de este trabajo experimental he consultado numerosos trabajos de los más destacados en el tema y no sería correcto dejar de agradecer tan valiosa ayuda, especialmente para aquellos colegas extranjeros que gentilmente contestaron mis inquietudes enviándome sus trabajos científicos y revisiones que apoyaron bibliográficamente esta tesis, entre ellos los Dres. Hermes C Grillo (USA); Ryoichi Nakanishi (Japón); Koji Kojima (USA) y Paolo Carbognani (Italia).

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Carlos González Achaval, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del NHRC por su colaboración y valioso aporte en el examen Macro y Microscópico de cada una de las muestras. Su experiencia nos permitió el hallazgo de inestimables resultados.

El presente trabajo no hubiera sido posible sin una Institución comprometida con la Docencia e Investigación, como así también cada área del NHRC, entre ellos el área de Supervisión de enfermería, representada por la Lic. Alicia Giménez; Central de Esterilización, Lic. Valentina Noroña; Laboratorio de Microbiología Dr. Sergio Godino; Farmacia Lic. Marta Funco; Depósito, Estela Fuentes; Instrumentista quirúrgica, Soledad López.

Quiero destacar el valor de mis amigos y colegas Omar Martínez, Carlos Mendoza y Fernando Bordese que han compartido conmigo “las idas y vueltas” no solamente en el plano profesional sino también en el personal.

La envergadura del trabajo experimental realizado no hubiera sido posible sin el financiamiento y el aporte de Instituciones, empresas y personas que supieron comprender la trascendencia del objetivo buscado, mi más sincero agradecimiento a la “fundación Florencio Fiorini”, a las empresas “Agroveterinaria”, “La Italiana”, “Pampa Fly Shop”, “Fayco” y a Gustavo Macia quien interpretó fielmente el diseño y la fabricación de la prótesis utilizada en este estudio experimental.

A mis padres, Humberto y Graciela; a la madre de mis hijos Dra. María Amelia Guerrero, ya fallecidos, quienes me enseñaron que sin esfuerzo nada se logra.

Finalmente a mi esposa Alicia y a mis cinco hijos Javier, Cristian, Federico, Matías y Agustín que sin su apoyo, su amor y paciencia, soportando mi ausencia habría sido imposible llevar a cabo este proyecto.

A todos, muchas gracias.

***INDICE***

INDICE

1.-		
<b>Resumen</b> .....		12
.....		
2.-		
<b>Summary</b> .....		15
.....		
3.-		
<b>Introducción</b> .....		18
.....		
3.1- Indicaciones del reemplazo de tráquea.....		20
3.2- Criterios del reemplazo.....		26
3.3- Líneas de trabajo del reemplazo.....		26
3.3.1.- <i>Materiales externos</i> .....		28
3.3.1.1- <i>Prótesis solidas</i> .....		28
3.3.1.2- <i>Prótesis porosas</i> .....		30
3.3.2.- <i>Implantes de tejidos no viables</i> .....		33
3.3.3.- <i>Tejidos Autógenos</i> .....		35
3.3.3.1- <i>Injertos libres con o sin materiales de soporte externo</i> .....		35
3.3.3.2- <i>Colgajos de tejidos autógenos vascularizados</i> .....		38
3.3.3.3- <i>Construcción de un tubo autógeno</i> .....		40
3.3.4.- <i>Tejidos de Ingeniería</i> .....		42
3.3.5.- <i>Trasplante de Tráquea</i> .....		43
3.3.5.1- <i>Injertos no revascularizados</i> .....		43
3.3.5.1.1- <i>Autoinjertos: Frescos, desvascularizados</i> .....		43
3.3.5.1.2- <i>Aloinjertos: Frescos, desvascularizados</i> .....		44
3.3.5.1.3- <i>Aloinjertos: Preservados, desvascularizados</i> .....		44
3.3.5.2- <i>Injertos Vascularizados de la Tráquea</i> .....		46
3.3.5.2.1- <i>Autoinjertos: Frescos,Indirectamente desvascularizados</i> .....		46
3.3.5.2.2- <i>Aloinjertos: Frescos,o preservados con vascularización indirecta</i> .....		48
3.3.5.2.3- <i>Aloinjertos: Revascularización directa</i> .....		51
3.4- Reemplazo de Tráquea con Homoinjerto de Aorta.....		54

---

4.-	<b>Hipótesis</b> .....	55
5.-	<b>Objetivos</b> .....	57
	5.1- Objetivo General.....	58
	5.2- Objetivos Específicos.....	58
6.-	<b>Materiales</b>	<b>y</b>
	<b>Métodos</b> .....	59
	6.1- Animales.....	60
	6.2- Preparación Quirúrgica.....	60
	6.3- Anestesia.....	60
	6.4- Procuración del homoinjerto.....	61
	6.5- Cirugía de Banco.....	62
	6.6- Técnica Quirúrgica del Homoinjerto Aórtico.....	64
	6.7- Seguimiento Postoperatorio y Extracción del Injerto.....	69
	6.8- Examen Endoscópico.....	70
	6.9- Estudio Morfológico.....	71
	6.10- Estudio Anatómo-Patológico.....	71
	6.11- Estudio Estadístico.....	72
7.-	<b>Resultados</b> .....	73
	7.1- Análisis General.....	74
	7.2- Análisis de Correlación.....	80
	7.3- Análisis de Dependencia.....	81
	7.4- Análisis de la Varianza.....	83
	7.5- Evaluación Clínica, Complicaciones y Supervivencia.....	85
	7.6- Control Endoscópico.....	89
	7.7- Estudios Morfológicos de los Injertos.....	105
	7.8- Hallazgos Histológicos.....	111
	7.8.1- Grupo "A".....	112
	7.8.2- Grupo "B".....	120

---

8.- <b>Discusión</b> .....	143
9.- <b>Conclusiones</b> .....	160
9.1- Perspectivas futuras.....	163
10.- <b>Bibliografía</b> .....	164
11.- <b>Anexos</b> .....	190
11.1- Indice de Tablas.....	191
11.2- Indice de Figuras.....	193
11.3- Abreviaturas.....	203

## ***RESUMEN***

## **1.- RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** El reemplazo de tráquea sigue siendo un problema sin solución quirúrgica. La literatura experimental sobre la sustitución de la tráquea se ha incrementado con muchas ideas ingeniosas, incluso se han desarrollado, aunque un número igual han retrocedido. Los intentos de utilizar sustitutos de la tráquea no han logrado resultados previsibles y confiables. El trasplante de tráquea, hasta ahora realizado, aún no ha probado su utilidad. Estudios recientes han mostrado alentadores resultados con el uso innovador de diferentes tipos de conductos biológicos y bioingeniería de las vías respiratorias. En este estudio, se obtuvo un conducto traqueal después del reemplazo de la tráquea con un homoinjerto de aorta.

**OBJETIVOS:** Evaluar los resultados experimentales del reemplazo de tráquea con homoinjerto de aorta sin suministro vascular, ni terapia inmunosupresora. Estudiar los cambios que ocurren en el homoinjerto y determinar si estos cambios terminan formando un conducto traqueal. Investigar la utilidad como “stent” del soporte de Polipropileno de diseño propio.

**LUGAR DE APLICACIÓN:** Unidad de Cirugía experimental de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de Río Cuarto y Unidad de Cirugía Experimental del Nuevo Hospital Río Cuarto.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se reemplazaron 5 cm de tráquea con un homoinjerto aórtico fresco sin suministro vascular, ni terapia inmunosupresora. Para evitar el colapso se utilizó un tutor de Polipropileno de diseño propio. Se utilizó 19 ovinos divididos en dos grupos de estudio: Grupo “A” se intervinieron 9 ovinos con tutor externo y Grupo “B” 10 ovinos con tutor interno. Se realizó seguimiento clínico y endoscópico. Cuando los animales murieron o fueron sacrificados se recuperaron segmentos traqueo-aórticos que fueron analizados macroscópica e histológicamente.

**RESULTADOS:** Todos los animales sobrevivieron a la cirugía. En el grupo con tutor externo la supervivencia fue de 30 días. La fistula, la infección y la obstrucción fueron las principales complicaciones que provocaron la muerte de los animales. En el grupo con tutor interno 3 animales sobrevivieron sin complicaciones durante 208, 393 y 559 días. La obstrucción por estenosis fue la complicación principal de los animales que murieron o fueron sacrificados para estudio. El examen histológico mostró la desaparición progresiva y completa del injerto aórtico por necrosis lo cual suponemos sirvió como un andamio biológico para la aparición de nuevos tejidos como el epitelio respiratorio y el cartílago hialino característicos de la estructura de la tráquea.

**CONCLUSIONES:** Este estudio demuestra que el reemplazo extenso de tráquea por un homoinjerto de aorta pudo ser utilizado como sustituto. La neotráquea formada permaneció funcionando durante períodos de hasta 18 meses. La clave de la permeabilidad a largo plazo parece ser debida a los cambios progresivos del injerto que forman una estructura semejante a los tejidos que conforman la tráquea. Este procedimiento trae esperanzas para resecciones extensas de tráquea y su aplicación clínica.

# ***SUMMARY***

## **2. - SUMMARY**

**BACKGROUND:** The replacement of trachea remains a problem without surgical solution. The experimental literature on the replacement of the trachea has increased with many clever ideas, have been developed, although an equal number have regressed. Attempts to use substitutes for the trachea have not achieved results predictable and reliable. The tracheal transplant, made so far, has not yet proved its utility.

Recent studies have shown encouraging results with the innovative use of different types of ducts biological and bioengineering of the airway. In this study, we obtained a tracheal tube after the replacement of the trachea with a homograft of aorta.

**OBJECTIVE:** Evaluate the experimental results of the replacement of the trachea with homograft of aorta without vascular supply, or immunosuppressive therapy. Study the changes that occur in the homograft and determine whether these changes end up forming a tracheal tube. Investigate the utility as a "stent" of the support for Polypropylene of their own design.

### **PLACE OF APPLICATION:**

Unit of experimental surgery of the Faculty of Agronomy and Veterinary Medicine, the National University of Río Cuarto and drive of Experimental Surgery of the new Hospital Río Cuarto.

**MATERIALS AND METHODS:** The replaced 5 cm of the trachea with an aortic homograft fresh without vascular supply, or immunosuppressive therapy. To avoid the collapse was used a tutor of Polypropylene of their own design. It used 19 sheep were divided into two study: Group "A" intervened 9 sheep with external tutor and Group "B" 10 sheep with internal tutor. Follow-up was performed clinical and endoscopic. When the animals died or were slaughtered were recovered segments tracheoesophageal aortic that were analyzed macroscopic and histologically.

**RESULTS:** All animals survived the surgery. In the group with external tutor survival was 30 days. The fistula, the infection, and the obstruction were the main complications that caused the death of animals. In the group with a mentor 3 domestic animals survived without complications during 208, 393 and 559 days. The obstruction by stenosis was the main complication of animals that have died or were slaughtered for study. The histological examination showed the progressive disappearance and complete aortic graft necrosis which we assume served as a **biological** scaffold for the emergence of new tissues such as the respiratory epithelium and the hyaline cartilage characteristic of the structure of the trachea.

**CONCLUSION:** This study demonstrates that the extensive replacement of the trachea by a homograft of aorta could be used as a substitute. The neotraquea formed remained functioning during periods of up to 18 months. The key to long-term patency seems to be due to the progressive changes of the graft that form a structure similar to the tissues that make up the trachea. This procedure brings hope for extensive resections of trachea and its clinical application.

# *INTRODUCCIÓN*

### **3.- INTRODUCCIÓN**

La cirugía de la tráquea con fines de reparación o resección y anastomosis, comenzó en forma irregular en la última parte del siglo XIX. En 1884 se realizó la primera transección y reanastomosis con éxito en humanos<sup>1</sup>.

Unos pocos ejemplos de resección y anastomosis, casi totalmente cervical, más la reparación cervical de un Ciervo, fueron citados a principios del siglo XX. Rob y Bateman<sup>2</sup> y un año después Belsey<sup>3</sup> se mantuvieron en la creencia que el reemplazo traqueal y la anastomosis primaria de la tráquea no podía llevarse a cabo si la escisión superaba los 2 cm. Como consecuencia, comenzaron las investigaciones para encontrar una prótesis ideal para el reemplazo traqueal.

Entre 1950 y 1960 las investigaciones experimentales se centraron en la resección extensa de la tráquea, con anastomosis primaria con movilización anatómica y sin prótesis<sup>4-8</sup>.

Grillo<sup>9</sup> estableció el límite superior de resección y anastomosis primaria en 6 cm., no siendo posible superar los límites de resecabilidad con garantías de éxito por lo que, ante lesiones extensas, debieron buscarse alternativas a la anastomosis primaria<sup>10,11</sup>.

A pesar de la gran expansión de los procedimientos quirúrgicos de la tráquea, basados en la aplicación de estos principios, los investigadores prosiguieron en la búsqueda del reemplazo traqueal para tratar pocas lesiones, principalmente neoplasias, que no pueden ser manejadas por técnicas aquí desarrolladas<sup>9,12</sup>.

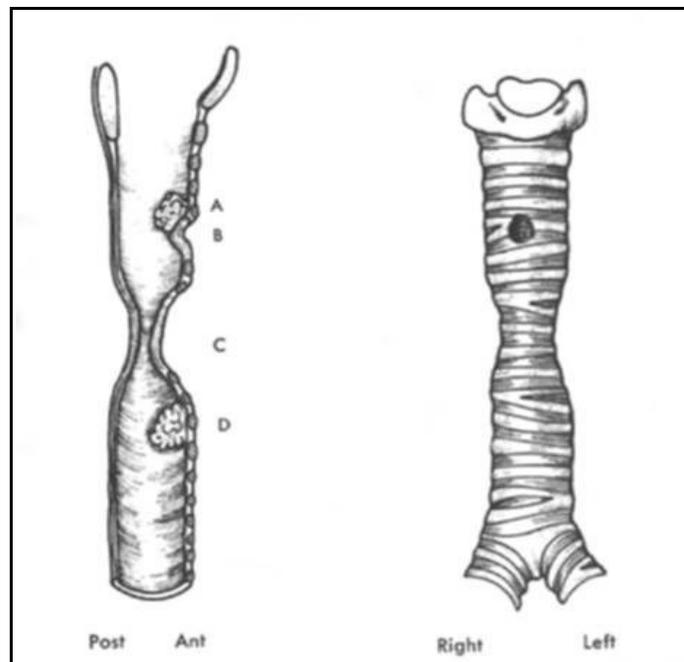
La resección de la tráquea siempre ha constituido un problema insoluble para los cirujanos torácicos, tanto que los más experimentados se han mostrado remisos a practicarla, por no haber encontrado aún el reemplazo previsible y confiable.

### 3.1- Indicaciones del reemplazo de la tráquea

En la actualidad, la mayoría de las lesiones pueden ser resecadas con anastomosis primaria con efectiva seguridad <sup>9,12</sup>.

La estenosis traqueal (*Figura 1 - 8*) continúa siendo un desafío, tanto en el terreno preventivo como terapéutico, ya que presenta una elevada morbimortalidad <sup>13</sup>.

La resección y anastomosis traqueal es la intervención quirúrgica de elección para tratar lesiones graves que involucran a la mayor parte de su circunferencia, aunque tiene importantes limitaciones<sup>14</sup>.



*Fig 1. LESIONES POSTTRAQUEOTOMÍA: Los cuatro sitios más comunes de lesión traqueal son: granuloma sobre el estoma (A); depresión posterior de la pared anterior del estoma (B); estrechamiento circunferencial a la altura del manguito (C); y granuloma polipoideo en la pared anterior a la altura del extremo del tubo (D). (De Goodman and Putman: Critical Care Imaging; 1992.)*

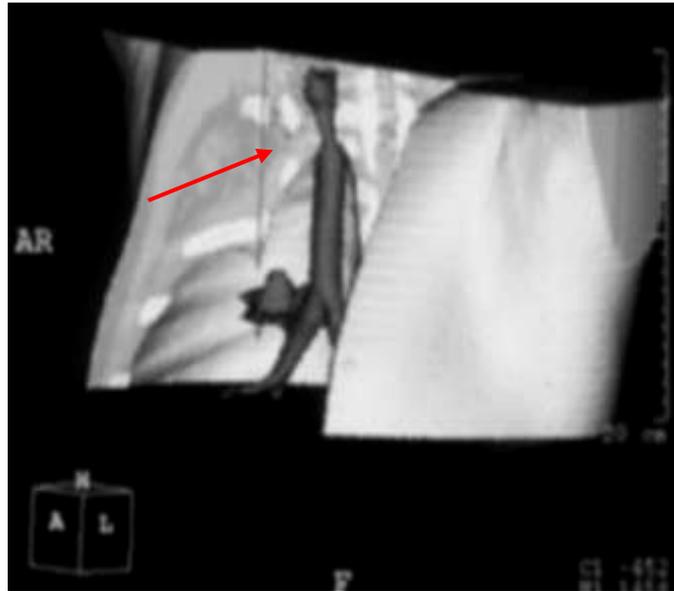


Fig 2. Estenosis traqueal: 3D (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).



Fig 3. Estenosis traqueal: 3D (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).

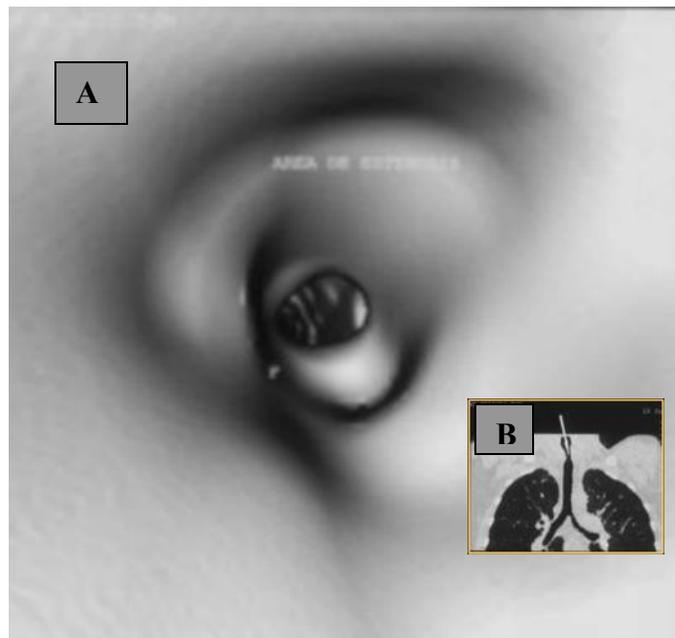


Fig 4. (A) Estenosis traqueal. Endoscopia Virtual (B) Posicionamiento bronquial de la imagen virtual (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).

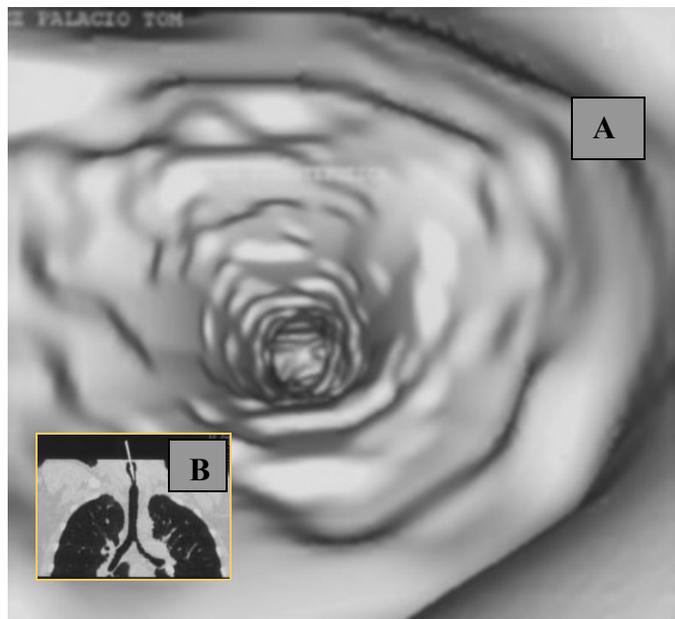
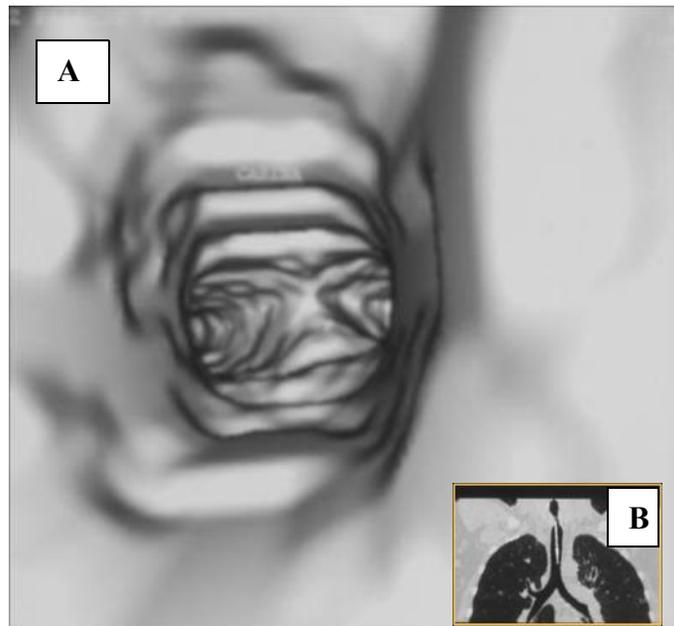


Fig 5. (A) Estenosis traqueal. Endoscopia Virtual (B) Posicionamiento bronquial de la imagen virtual (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).



*Fig.6: (A) Estenosis traqueal. Endoscopia Virtual (B) Posicionamiento bronquial de la imagen virtual (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008)*



*Fig 7. Videobroncofibroscopia de alta definición. Estenosis severa post – resección de tráquea. Héctor Schiaroli: IMRC 2010.*



*Fig 8. Videobroncofibroscopia de Alta definición sistema FICE. Estenosis severa post – resección de tráquea. Héctor Schiaroli: IMRC 2010.*

Los límites de una resección segura varían considerablemente dependiendo de la edad, la estructura corporal, la anatomía local, patología y tratamientos previos, en general es alrededor de la mitad de la longitud de la tráquea en adultos y probablemente 1/3 en los niños<sup>15</sup>.

Frente a lesiones extensas, no neoplásicas con dificultad en ser resecadas en forma segura seguida de anastomosis primaria, pueden usualmente ser manejadas por un largo tiempo con tubos en “T” o “Stent.”<sup>16,17</sup>.

Una vía aérea de silicona es una alternativa satisfactoria, a veces único dispositivo protésico y que está vigente para el reemplazo quirúrgico de la tráquea (*Figura 9*) Además, ninguna técnica de reemplazo traqueal enteramente confiable, con complicaciones mínimas, riesgos o fatalidad ha sido creada como una alternativa<sup>18</sup>.



*Fig 9. Distintos tipos de Stent y tubos en "T" de silicona Stening Srl.*

Una mención especial es el caso de la estenosis traqueal congénita de un largo segmento, otrora un desafío, es ahora manejado seguro y efectivo por una traqueoplastia por deslizamiento<sup>19</sup>.

Resta mencionar la necesidad para la sustitución de la tráquea en aquellos tumores extensos, principalmente el adenocarcinoma adenoideoquístico, en la cual la invasión de la laringe o el mediastino impide la resección completa y posterior reconstrucción de la laringe. Son de presentación infrecuente y habitualmente manejados paliativamente con radioterapia, stent y tubos en "T"<sup>20</sup>.

### **3.2- Criterios para el reemplazo**

Belsey<sup>3</sup> remarcó los criterios para el reemplazo de tráquea; el primer requerimiento es que sea un tubo rígido lateralmente pero flexible longitudinalmente y además, una superficie de epitelio respiratorio ciliado. El segundo criterio es que sea probado para ser aconsejado<sup>21, 22</sup>. En tercer lugar, los pacientes deben poder expulsar sus secreciones con la tos, a pesar de ser un tubo revestido con epitelio escamoso metaplásico, piel, o materiales extraños (Tubos siliconados, stent cubierto, prótesis sólida y metálicas). En cuarto lugar el conducto debe ser inicialmente hermético y apropiado para integrarse dentro de tejidos adyacentes, sin la presencia de inflamación crónica, tejido de granulación, infección y erosión. Finalmente, y en quinto lugar, para que un procedimiento sea prácticamente considerado, la técnica de construcción o inserción de un conducto debe ser quirúrgicamente sencillo y los resultados de manera exitoso.

Otros autores<sup>23,24</sup> han añadido que los materiales para reemplazo traqueal deben ser biocompatibles, no tóxicos, no inmunogénicos y no carcinogénicos. No deben desplazarse o deteriorarse con el tiempo.

Según Grillo<sup>14</sup> la prótesis ideal debiera facilitar el revestimiento epitelial, evitar la estenosis o migrar más tarde; no ser receptor de colonización bacteriana, evitar la acumulación de secreciones y finalmente ser una prótesis de construcción permanente.

### **3.3.- Líneas de trabajo para el reemplazo**

Durante muchos años se creyó que la tráquea podía ser resecaada circunferencialmente y anastomosada con seguridad unos pocos cm. <sup>2,3</sup>.

Se reconoce actualmente que la necesidad para reemplazar la tráquea es mucho más limitada, pero la búsqueda continúa por necesidad.

Grillo<sup>14</sup> en una extensa revisión agrupó las diferentes líneas de trabajo en:

- Materiales externos con modificaciones técnicas para evitar complicaciones del implante.
- Implantes de tejidos no viables, incluyendo tráquea fijada o rígida.
- Adaptación y transferencia de autoinjerto con o sin estructura de soporte de materiales externos como parches o tubos.
  - Tejido de Ingeniería como cartilago.
  - Trasplantes de homoinjertos con o sin terapia inmunosupresora, preservación y procedimientos vasculares.

Durante décadas las comunicaciones anunciaban éxitos anticipados en cada una de estas categorías. Lo cierto hasta aquí, que ningún método de reemplazo ha ayudado por largo tiempo de forma segura y practicable.

Por muchos años se realizó la técnica de escisión lateral de la tráquea, principalmente para tumores, debido al temor de crear discontinuidad en la tráquea, al considerar la posibilidad de no ser reaproximado. Se utilizó para arreglar el defecto en la tráquea una variedad de prótesis externas y tejidos<sup>9</sup>. Estos procedimientos han sido largamente abandonados debido a la frecuencia de recidiva de los tumores por un inadecuado margen de resección al intentar salvar suficiente pared traqueal para conservar su estructura.

Las complicaciones frecuentes como la necrosis y la pérdida aérea por la desvascularización de los parches eran a menudo fatales, particularmente si ocurría en el mediastino. A pesar de ello, diferentes combinaciones de colgajos de tejidos vascularizados (como el pericardio) y soportados por materiales externos (malla de marlex) tuvieron éxitos con curación de algunos casos inclusive en pacientes oncológicos.

### **3.3.1.- Materiales externos**

Debido a la aparente sencillez en reemplazar la tráquea, se fabricaron inicialmente conductos tubulares de materiales sólidos. El fracaso sobrevino como consecuencia de la ausencia de incorporación de la prótesis por los tejidos locales, problemas de migración, movilización, infección, obstrucción usualmente infranqueable, lo que fue una constante.

La epitelización fue imposible. Además, los tubos sólidos nunca pueden ser removidos debido a la formación a su alrededor de un tracto de tejido conectivo que se obstruye en ausencia de un stent con la formación de nuevo tejido conectivo por contracción<sup>25</sup>.

#### **3.3.1.1.- Prótesis sólidas**

El animal de experimentación más frecuente utilizado fue el perro. La tráquea reseca fue reemplazada tempranamente por materiales externos en forma tubular con tubos de acero inoxidable<sup>26, 27</sup>, espiral ajustado de alambre de acero<sup>28</sup>, vitalio<sup>5, 26</sup>, vidrio<sup>26</sup>, polietileno<sup>25, 29-33</sup>, lucite<sup>5, 28</sup>, silicona<sup>34-41</sup>, teflón<sup>1, 27,42</sup>, ivalon<sup>5, 43</sup>, cloruro de polivinilo<sup>44</sup>, combinaciones de polietileno, poliuretano, silicona y teflón<sup>45</sup>, silicona flexible o rígida cubierto con dacron<sup>46</sup> y tubos de teflón, ivalon y silicona<sup>47</sup>.

Las prótesis sólidas fueron probadas clínicamente en casos ocasionales: acero inoxidable<sup>48</sup>, alambre de acero<sup>28</sup>, silicona<sup>49, 50</sup>, polietileno<sup>51, 52</sup>, teflón<sup>53</sup>, polietileno y tantalio<sup>45</sup> y lucite<sup>29</sup>.

Las anastomosis después de resecciones cortas fueron realizadas con la colocación en el interior de un stent de silicona<sup>54</sup>.

Borrie y col.<sup>35,36</sup> utilizando oveja como animal de experimentación le agregaron en la porción distal de una prótesis de silicona un doblez, la cual fue colocada en el interior de la tráquea para prevenir tejido de granulación que obstruya la luz y para

estimular la fijación de la prótesis.

Neville y col.<sup>49</sup> utilizaron clínicamente un tubo de silicona similar. Toomes y col.<sup>50</sup> en su experiencia tuvieron obstrucción por tejido de granulación, migración y erosión vascular con esta prótesis. Grillo<sup>14</sup> observó severa recurrencia e irreparable obstrucción por tejido de granulación con el uso de las prótesis de Neville. Además, observó, en algunos pacientes que la resección de un segmento largo de una tráquea normal para remover lesiones estenosantes corta, la lesión original podría haber sido manejada con una resección menor y anastomosis término terminal. Más tarde, hubo necesidad de colocar una prótesis dentro de una tráquea estenosada imposible de ser resecada nuevamente, donde un stent de silicona o un tubo en T fuerte hubiera sido mejor.

La utilización de prótesis sólidas de varias longitudes fueron exitosas en algunos casos, pero al transcurrir el tiempo tuvieron tendencia a la migración, por consiguiente al ser desalojado, obstruye por formación de tejido de granulación y posteriormente estenosis; además favorece la infección en la interfase entre el material externo, el epitelio traqueal y la capa de tejido de granulación.

No es infrecuente la erosión de la arteria braquiocefálica con resultados fatales. La epitelización completa raramente ocurrió debajo de la prótesis.

A pesar de todas estas complicaciones, una prótesis rígida puede mantener abierta la vía aérea por algún tiempo, aún en ausencia de curación.

“Cada resultado es episódico e impredecible”. Daniel<sup>26</sup> creyó equivocadamente que los anillos traqueales se regeneraron estructuralmente por encima de un tubo sólido y Longmire<sup>29</sup> pareció aceptar lo improbable de este evento.

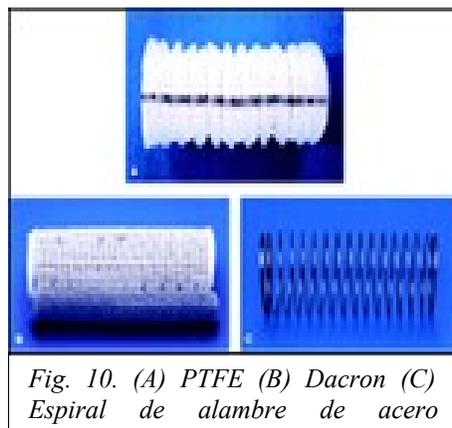
A la fecha, casi todas las prótesis quirúrgicas utilizadas que han tenido éxito, como conductos vasculares, válvulas cardíacas, dispositivos ortopédicos, han sido colocadas en tejidos mesequimales estériles. No hay ejemplos de comparación en el tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario<sup>14</sup>

Aquí hay una inevitable interfase que persiste entre la prótesis externa, el tejido de reparación crónicamente y el epitelio, la cual es fuente de contaminación bacteriana.

Es necesario el ensayo de nuevos materiales para solucionar esta básica incompatibilidad biológica.

### **3.3.1.2.- Prótesis porosas**

Ante la dificultad que ofrecían las prótesis sólidas al ser impermeables, se confeccionaron mallas de una amplia selección de materiales que fueron usadas experimentalmente. La estructura de los poros fue calculada para permitir el crecimiento del tejido conectivo en el huésped, incorporando a la prótesis en el lugar de la tráquea. Se demostró que una mínima porosidad de 40 a 60 micras es necesaria para el crecimiento capilar <sup>24</sup>. Esto fue un gran descubrimiento como fuente de un nuevo tejido conectivo autógeno, que sirve como base para la migración del epitelio traqueal adyacente. La regeneración del epitelio fue descrita con una evolución de escamoso a cuboidal, a pseudoestratificado, a células ciliadas <sup>55,56</sup>. Las mallas fueron soportadas con alambre, anillos plásticos o envuelto y sellado por tejidos (omento, fascia o pericardio) o biopolímeros (esponja de fibrina o colágeno reconstituido) con el propósito de prevenir la fuga de aire. Experimentalmente, las mallas incluyeron alambre de acero <sup>1,25,28,33,57-59</sup>; alambre de acero inoxidable revestido con dermis o diferentes materiales sintéticos <sup>27</sup>; Tantalio <sup>1,2,4,28,33,60-62</sup> con o sin pleura o fascia; cobertura de fibras de metal de titanio <sup>63,64</sup>; Marlex <sup>33,58,65,66</sup>; Marlex con colágeno <sup>67</sup> o con colágeno reforzado por un espiral de polipropileno (PP) <sup>68,69</sup>; politetrafluoroetileno (PTFE) <sup>1,70-73</sup>; poliuretano <sup>74</sup>; Ivalon y alambre <sup>5,75,76</sup>; Dacron y poliuretano <sup>77,78</sup> y Teflón <sup>1,79</sup>. (*Figura 10*).



La lista de combinaciones es interminable. El Dacron fue usado <sup>80</sup> en parches de baja y alta porosidad. Experimentalmente una Z plastia permitió una aproximación traqueal para relajación y los sitios de la Z plastia fueron cubiertos con Dacron <sup>81</sup>. McCaughan <sup>82</sup> notó que la silicona reforzada con Dacron producía granulación y estenosis.

Fue reportada la rápida incorporación de tejido conectivo y epitelización en la 5ta y 7ma semana de 5 cm. de un tubo de Goretex <sup>83</sup>, pero no hubo manifiesto de los detalles de la epitelización y los resultados a largo plazo.

El desarrollo del tejido conectivo en la prótesis de Dacron condujo a estenosis y posterior obstrucción <sup>84</sup>. También se intentó la confección de una malla ancha de teflón con anillos de PP y por dentro un tubo de PP <sup>5</sup>.

En forma de parches se utilizaron mallas <sup>85</sup>; o circunferencialmente alambre de acero <sup>28,57</sup>; Tantalio cubierto con fascia lata <sup>86</sup>; o piel y malla fina de Tantalio <sup>87</sup>; Marlex pesado <sup>66,88-91</sup> a veces cubierto con pericardio pediculado, Ivalon y alambre <sup>74</sup>. Pagliero y Shepherd <sup>92</sup> manejaron la dehiscencia tardía postquirúrgica de la tráquea con la inserción postoperatoria de un alambre espiralado de acero inoxidable para fijar un conducto abierto en parte epitelizado conectado con tejido cicatrizal.

Se ha notado que el crecimiento de tejido conectivo sirvió para fijar e incorporar algunas prótesis porosas. Sin embargo, la proliferación continua de tejido cicatrizal conduce a estenosis y obstrucción. Frecuentemente, al utilizar mallas, especialmente en el

reemplazo de largos segmentos permanece descubierto de tejido conectivo y es seguido de colonización bacteriana. El epitelio que ha fallado para migrar suficientemente y cubrir enteramente la superficie de la neotráquea, permite la continuidad de la formación de tejido cicatrizal, usualmente en el centro del reemplazo <sup>9</sup>. No obstante, muy cortas interposiciones pueden lograr una completa epitelización, y por lo tanto prevenir más cicatrización. La velocidad o el ritmo de la migración completa epitelial fueron usualmente insuficientes para prevenir granulaciones centrales, cicatrización y estenosis. Obviamente, los reemplazos traqueales muy cortos, no ofrecen soluciones para los diversos problemás traqueales.

Pearson y col. <sup>66</sup> intentaron experimentalmente proveer una fuente de epitelización avanzando parcialmente sobre los anillos terminales de cartílagos, la mucosa intacta que es separada, indirectamente por encima del reemplazo con marlex. Es de observar y poner atención en los reemplazos de tráquea con marlex tanto en humanos como en animales de experimentación, por la estenosis obstructiva y la erosión de la arteria braquiocefálica <sup>66, 91</sup>. De igual modo hubo muertes con el uso de mallas protésicas de alambre <sup>28</sup>.

La malla de marlex que falla favorece la infección por bacterias, particularmente la *pseudomonas aureginosa*, la cual produce un esputo purulento y un olor fétido.

Algún paciente con reconstrucción de la tráquea cervical con Marlex y su falla posterior, perdieron a su esposa, amigos y hasta su trabajo por la halitosis intolerable. Esta complicación es resuelta con la colocación de un tubo en T de silicona <sup>52</sup>.

Con la colocación de un tubo en T se puede prevenir el doble problema de la infección y la estenosis y de esta manera tiende a evitar la incorporación de prótesis porosas <sup>52</sup>.

Janssen y col. <sup>93</sup> utilizaron experimentalmente el titanio poroso en dos trabajos diferentes. En el primer experimento, cartílago de la oreja fue recubierto con la mucosa bucal implantados subcutáneamente en ratones atímicos por diferentes períodos de tiempo. En el segundo experimento se utilizó conejos y los defectos fueron reconstruidos con titanio poroso y de la mucosa de un colgajo pediculado de fascia en dos etapas. Los resultados demostraron que el titanio poroso es un biomaterial inerte que proporciona y permite la revascularización fácil de un injerto de mucosa. El titanio, en combinación con tejidos autólogos viables, es una buena alternativa para la reconstrucción de la tráquea.

### **3.3.2.- Implante de tejidos no viables**

La tráquea cadavérica y otros tejidos, químicamente fijados o liofilizados han sido utilizados tanto en clínica como en experimentación como reemplazo de la tráquea. Según Grillo<sup>14</sup>, tal implante ha sido equivocadamente llamado trasplante o descrito como aloinjerto traqueal, a pesar de su estado desnaturalizado, por lo que no es viable. Bioprótesis puede ser un mejor término, porque un tejido fijado es más similar a la “piel bronceada” que a un tejido trasplantado, en el usual sentido.

Los tejidos preservados y liofilizados son reemplazados en el tiempo por cantidad de tejido cicatrizal<sup>94</sup>; el índice de posibilidad depende sobre el lugar de implantación. La muerte del tejido no puede ser esperada para funcionar luego como una plantilla de regeneración de la estructura compleja de la tráquea en acuerdo con algún proceso básico aún no identificado.

Experimentalmente Scherer y col.<sup>24</sup> prepararon químicamente tráqueas de ratas, cobayos, cerdos, incluyendo fijación con glutaraldehído y diferentes implantes de segmentos traqueales y parches de defectos con auto, alo y heteroinjertos. La respuesta negativa pareció ser evitada. Una variable sobrevida a lo largo del tiempo en la morfología del cartílago y epitelización ocurrió en ratas, pero no en cerdos.

Pressman y Simon<sup>32</sup> utilizaron homoinjerto aórtico liofilizado y esterilizado sobre un tubo de polietileno en perros para excluir el tejido de granulación.

La estenosis fue prevenida por la colocación de un stent, pero la contracción lineal estrechó y deformó los extremos proximal y distal de la tráquea, quedando dañados los anillos calcificados y la superficie del epitelio traqueal del homoinjerto aórtico.

Marrangoni<sup>95</sup> en 1951 y Greenberg y Williams<sup>96</sup> en 1960 observaron que el aloinjerto de tráquea de canino liofilizado pierde su cartílago y fue reemplazado por tejido cicatrizal.

Björk y Rodríguez<sup>43</sup> implantaron aloinjertos tratados con congelación en seco, fijados con formalina y alcohol al 95% cuyos resultados terminaron con estenosis y necrosis fatal en todos.

Más recientemente, se implantaron clínicamente injertos de tráquea cadavérica fijados en formalina y conservados en merthiolate, y observados por más de 13 meses mostrando desintegración histológica y reducción inmunológica del aloinjerto <sup>97</sup>.

Jacobs y col. <sup>98</sup> en un proceso más avanzado describieron la reconstrucción de aloinjerto traqueal en adultos y niños, usando tráquea cadavérica tratada con formalina al 4% seguida por timerosal y conservada en acetona. La porción cartilaginosa de una larga estenosis (o la porción anterolateral en el caso de estenosis congénita) fueron resecados y reemplazados por el tejido fijado y soportados por un stent intraluminal de Dumond o Hood.

Fue necesario realizar broncoscopia para remover la granulación exuberante después de sacar el stent, pero la epitelización completa fue descrita después de intervalos inespecíficos, basados en la visualización endoscópica e histológica de 6 pacientes; uno falleció por fístula de la arteria innominada, dos tuvieron traqueomalasia y requirieron stent. Un reemplazo con stent posteriormente requirió ser removido y broncoscopias frecuentemente para las granulaciones. En un caso se realizó traqueotomía por debajo del stent cuya decanulación no fue precisada <sup>98</sup>. En resumen, en un caso de 6 pacientes no se utilizó stent, con una adecuada vía aérea por un corto tiempo <sup>98</sup>. Se reportaron en Europa mejores resultados en 18 de 31 niños (58%) pero el detalle del seguimiento no fue citado para permitir una completa apreciación <sup>99</sup>.

Grillo <sup>14</sup> argumentaba que “si la completa epitelización debe ocurrir por migración del epitelio traqueal proveniente de la pared posterior intacta, desnuda, esto debe ser sobre el tejido de granulación huésped que reemplazó al tejido cadavérico”. Este acontecimiento quiere explicar las granulaciones exuberantes descritas y además el desarrollo de una severa malacia por la muerte del cartílago que es reabsorbida y reemplazada por cicatriz. Biológicamente esto es inconcebible, que la muerte crónicamente del cartílago pueda favorecer la reconstitución de cartílago vivo. No hay cartílago vivo en la tráquea donante <sup>100</sup>.

### **3.3.3.- Tejidos Autógenos**

#### **3.3.3.1.- Injertos libres con o sin materiales de soporte externo**

La utilización de tejidos autógenos como el omento para sellar una prótesis de malla fue citada previamente. Los materiales externos, sin embargo, han sido usados para soportar injertos libres de tejidos autógenos, tal como parches o en forma tubular.

Experimentalmente, se utilizaron parches o estructuras tubulares, fascia <sup>26,61,101,102</sup>, pared traqueal <sup>103</sup>, trozos de cartílago contra malla de alambre y cilindros de vidrio <sup>28</sup>, injertos dérmicos fijados con alambre <sup>5</sup>, fascia con tantalio soportados con alambre <sup>2</sup>, pericardio <sup>104,105</sup>, pericardio con marlex, periostio libre con cobertura de omento <sup>106,107</sup>, hueso sin periostio y fibrocolageno <sup>1</sup>, cartílago y pericondrio sobre stent de silicona <sup>108</sup>, cartílago costal, periostio y costilla sobre stent de polietileno <sup>109</sup>, parches de periostio aplicados en las incisiones de relajación escalonadas intercartilaginosas <sup>110</sup> no solamente en experimentación sino aplicado en clínica, parches compuestos de mucosa bucal y cartílago auricular <sup>111</sup>, duramadre con alambre <sup>112</sup>, mucosa de vejiga con silicona o stent de poliuretano <sup>113, 114</sup>, con la cara de la mucosa invertida del esófago<sup>87</sup>, parches de yeyuno con reconstrucción microvascular <sup>115</sup>, Tantalio soportado con injerto de piel <sup>82</sup>, pericondrio de oreja y costilla, el último sobre un flap fascial <sup>116</sup> que forme cartílago y favorezca la epitelización, finalmente se estenosa. Cartílago nasal con la mucosa incluida, sirviendo como parche <sup>117</sup> en perros. La mucosa cicatrizó, pero el cartílago fue casi completamente absorbido. Lo mismo ocurrió con la pared traqueal <sup>103</sup>.

Marshak y col. <sup>118</sup> más tarde interpuso cilindros de la superficie mucosa de la vejiga de un tubo de silicona en perros y logró un tubo estable surcado con epitelio. Sin embargo, la remoción del stent fue seguido de edema y causó la muerte por obstrucción. Una combinación de tejido cicatrizal formado, contracción y epitelización han sido descrito en la curación con parches de pericardio<sup>46</sup>, a veces tergiversado como la regeneración de cartílago a partir de tejido cicatrizal <sup>26, 37, 104</sup>

Belsey <sup>3</sup> en 1943 y 1944, realizó en dos pacientes resecciones traqueales radicales por un Cilindroma, dejando muy poca pared traqueal intacta y reconstruyendo el

defecto con fascia lata soportada con puntos de alambre de acero. Clagett y col.<sup>54</sup> utilizaron esta técnica. Un parche bronquial libre<sup>119</sup> y de fascia lata<sup>120</sup> fueron usados en humanos en 1012. El uso de injertos dérmicos soportados con alambre para ampliar los bronquios y la tráquea fue extensamente reportado en 1950<sup>121, 122</sup>.

Numerosos fracasos han sido publicado con grandes injertos dérmicos para reparar la tráquea<sup>123, 124</sup>. Edgerton y col.<sup>21</sup> reportaron injertos dérmicos envueltos alrededor de tubo de Tantalio que fallaron cuando se usaron intratoracicamente. Se describe la utilización de un parche de cartílago auricular para ampliar el tercio inferior de la tráquea<sup>125</sup>. La curación y epitelización de un ostoma de tráquea con injerto libre de fascia ha sido reportado<sup>126</sup>.

Crafoord y Lindaren<sup>127</sup> usaron piel y cartílago para reparar la tráquea cervical en 1945. Para el tratamiento de largas estenosis congénitas sin revascularización específica fueron utilizados cartílago costal<sup>128</sup> y posteriormente pericardio<sup>129</sup>; ocasionalmente ocurrió necrosis<sup>130</sup>. Fue escaso y limitado el crecimiento traqueal<sup>131</sup>, incluso con el agregado de un flap pediculado de omento<sup>132</sup> y con el tiempo el parche de cartílago fue reabsorbido.

Martinod y col.<sup>133</sup> mostraron en un primer estudio experimental que el reemplazo de un segmento parcial o circunferencial de la tráquea usando una arteria autóloga causaba una transformación histológica luego de pocos meses, en una estructura que se parecía al tejido traqueal. Posteriormente el estudio se extendió por tres años, reemplazando un segmento largo de la tráquea (5 cm.) usando un injerto de aorta torácica autólogo<sup>134</sup>. Este injerto fue seleccionado por presentar algunas ventajas: diámetro similar a la tráquea y resistencia a la infección<sup>135</sup>. El tejido autólogo les permitió evitar reacciones inmunológicas. Los resultados mostraron que el injerto autólogo con aorta es un sustituto valioso para el reemplazo traqueal extenso; debido a su estructura, no se podía evitar el colapso de la vía aérea por lo que fue necesario colocar un stent por un periodo mínimo de 6 meses para después ser removido con una completa regeneración del epitelio. La transformación progresiva del injerto en una estructura que se asemeja al tejido traqueal parece ser un factor potencial importante a largo plazo<sup>135</sup>. El mecanismo de este proceso

regenerador y la posibilidad de usar homoinjertos arterial podría ser de aplicación clínica<sup>136</sup>. La nueva tráquea que se desarrollo cuando el primer trabajo, comprendía la transformación en epitelio mucociliar, cartílago y una membrana posterior, en cambio el proceso observado con un aloinjerto con aorta fresco, fue que el tejido trasplantado desapareció completamente<sup>137</sup>. El tejido aórtico perdió su estructura original en su totalidad, probablemente como consecuencia de la isquemia, contrariamente como sucede con un injerto vascular del segmento aórtico al estar en contacto con sangre circulante.

El fenómeno involutivo de los aloinjertos arteriales se debe a 2 causas: un "rechazo crónico", o como resultado de una isquemia crónica de la pared arterial, conocida como mediopatía isquémica degenerativa<sup>138</sup>.

La isquemia del tejido aórtico llevo a una intensa reacción inflamatoria arrastrando el epitelio, lo que jugo un papel mayor en el proceso de regeneración traqueal. La aparición del epitelio escamoso y áreas mucociliar no fue una sorpresa, ya que fue bien documentado después de la destrucción electiva del epitelio traqueal o reemplazo cuando se usan homoinjertos o autoinjertos<sup>55, 139</sup>. Este proceso también fue documentado por Martinod y col. pero se encontró además, anillos de cartílago recientemente formado que nunca se habían observado previamente con cualquier otro suplente biológico. La evaluación a largo tiempo del reemplazo de tráquea continuó con un aloinjerto aórtico<sup>137</sup> reproduciendo los resultados previos con autoinjerto.

Azorin y col.<sup>140</sup> presentaron el primer caso humano de sustitución de la tráquea con un autoinjerto aórtico. En este caso se sustituyó 7 cm. de la tráquea tumoral mediante la porción infra renal de la aorta con el apoyo de un stent de silicona. El postoperatorio fue sin incidentes. El stent fue eliminado en tres meses. El paciente falleció a los seis meses a partir de una infección pulmonar aguda sin ningún signo de fuga o rotura de anastomosis del injerto.

Davidson y col.<sup>141</sup> reportaron en un caso de una fístula traqueo esofágico adquirido, la cual fue confundida por un segmento largo de tráquea necrótica, el cuadro crítico indujo a una

desesperada reconstrucción usando un aloinjerto aórtico. El paciente falleció por una mediastinitis a los 22 días.

Seguin y col.<sup>142</sup> demostraron que la regeneración de un tejido funcional puede ser obtenida después de un reemplazo traqueal con aloinjerto aórtico criopreservado. El proceso de regeneración sigue el patrón descrito previamente para aloinjertos frescos.

Makris y col.<sup>143</sup> evaluaron recientemente el reemplazo traqueal de un largo segmento con un aloinjerto aórtico criopreservado en cerdos pequeños. Utilizaron un stent de silicona para inhibir el colapso del tejido vascular durante 12 meses. Los resultados mostraron una intensa inflamación y desaparición progresiva de la estructura histológica típica de la aorta observada en los primeros 3 meses. El seguimiento de los animales estudiados mostró una transformación progresiva del injerto dentro de un conducto quimérico en parte aórtico y con patrón histológico de tráquea (Islotes de fibras elásticas desorganizadas, epitelio ciliado respiratorio maduro, glándulas respiratorias, islotes de cartílagos). El stent fue retirado al primer intento después de 12 meses con estenosis severa en 6 animales y moderada en 4. La mala evolución clínica posterior terminó con el sacrificio entre los 15 y 18 meses. La hibridación in-situ mostró que el colageno2a1 mRNA fue expresado en los islotes de cartílago en un año. El análisis de PCR del gen SRY demostró que el nuevo cartílago formado era con células derivadas del huésped. El aloinjerto aórtico criopreservado puede ser considerado un sustituto valioso para pacientes con un extenso tumor traqueal. La colocación de un stent prolongado puede ser mandatorio para aplicación clínica en los procedimientos en humanos.

### **3.3.3.2.- Colgajos de tejidos autógenos vascularizados**

Existen otras formas de reconstrucción, con colgajos para reparación traqueal después de una resección lateral, de una resección de un ostoma o de una resección circunferencial utilizando tejidos propios, con preservación o reanastomosando el suministro de sangre. Es necesaria una relativa rigidez en los injertos libres de cartílago, anillos plásticos o mallas que se agregan como soportes.

Los materiales externos o los autoinjertos de cartílagos fueron implantados en el tejido

mesenquimal. En general cuando se realiza una resección lateral de la tráquea por tumores, no es aconsejable por la probabilidad de una resección inadecuada, como así también la viabilidad de parches traqueales libres, especialmente cuando los parches son intratorácicos.

Un parche vascularizado es menos probable que se necrose que un parche libre. En raras ocasiones<sup>14</sup>, esta técnica es aún usada cuando un largo segmento de pared lateral de tráquea debe ser removido para obtener una resección completa de una neoplasia secundaria invasiva, donde la resección circunferencial no es posible porque la longitud de la neoplasia es muy extensa, la escisión lateral de la pared de la tráquea y la reconstrucción con un colgajo de pericardio pediculado soportado por materiales externos tal como el Marlex puede ser efectiva.

Entre los trabajos de experimentación con colgajos pediculados para reparar defectos abiertos se han incluido injertos con parches de músculo intercostal<sup>144</sup>, periostio pediculado<sup>106</sup>, bronquio pediculado<sup>145</sup> y transferencia de pleura y costilla con anastomosis microvascular de largos defectos traqueales anteriores en perros<sup>146</sup> en donde solamente el 50% de estos animales sobrevivieron. Lofgren, Lindholm y Jansson<sup>147</sup> realizaron en tres etapas un injerto pediculado compuesto de mucosa bucal, PTFE y grafito pirolítico, con tejido conectivo externo al final, para reparar un defecto lateral traqueal en un pequeño canino.

Nowakoski<sup>148</sup> en 1909 utilizó colgajos de piel para cerrar un defecto traqueal cervical. Otros colgajos de músculo intercostal pediculado y pleura fueron utilizados en perros<sup>149</sup> sin soportes de alambre; para reparar un defecto lateral de la tráquea se usó periostio sobre un pedículo muscular<sup>150</sup>; bronquio rotado<sup>151</sup>; diafragma pediculado para la pared posterior de la tráquea<sup>152</sup>; colgajo de periostio intercostal pediculado fue usado para reparar una fístula traqueoesofágica<sup>153</sup>.

Se ha reportado, además la utilización de injerto de cartílago y la transferencia de hueso hioides para ampliar una estenosis laríngea<sup>154</sup>.

### **3.3.3.3.- Construcción de un tubo autógeno**

Experimentalmente, la tráquea cervical ha sido reconstruida por un conducto cutáneo soportado por cartílago o anillos plásticos<sup>18, 21, 155</sup>.

Edgerton y Zovickian<sup>21</sup> intentaron crear colgajos de piel, incluyendo tubos pediculados, soportados por costilla o cartílago costal y a veces revestido de injertos divididos. En 1964, Grillo y col.<sup>7</sup> diseñaron una plataforma para reparar la tráquea cervical por reemplazo de un segmento mediante la irrigación desde el mediastino por una anastomosis primaria; en 1966 este autor describió la formación en etapas de un tubo cutáneo, soportados por anillos de PP insertados dentro de la epidermis<sup>18</sup>. En 1939 Serrano y col.<sup>156</sup> a la formación de un conducto dérmico insertaron una serie de hemianillos de cartílago tallado extraídos de los arcos costales para soporte.

Grillo<sup>14</sup> en su trabajo de revisión sobre reemplazo de tráquea hace referencia de su participación en conjunto con el Dr. Joo Hyun Kim en un trabajo no publicado de la construcción de una plataforma de reemplazo traqueal realizadas en perros para permitir que de dos pericondrios de cartílagos costales se pueda formar un tubo cartilaginoso alrededor de un molde de silicona in situ, para luego forrar ese tubo con mucosa bucal y finalmente transferir desde el tórax movilizándolo un pedículo de músculo intercostal con irrigación. Como fue de esperar en tan compleja reparación, solamente en un porcentaje escaso de casos se logró su realización, por lo que no fue publicado.

Papp y col.<sup>157</sup> utilizando perros, envolvieron cartílago con músculo intercostal y lo revistieron con piel alrededor de un stent. La complejidad del procedimiento condujo a una alta mortalidad.

Krespi y col.<sup>158</sup> envolvieron un colgajo pleuroperiostal alrededor de un stent de silicona localizado subcutáneo y después de 6 semanas se movilizó el tubo para una localización ortotópica, pero con resultados inciertos.

Botta y Meyer<sup>159</sup> utilizando un modelo experimental en ratas, prepararon en múltiples estadios un tubo de tejido conectivo con un aloinjerto de cartílago traqueal, previamente preparado para reducir antigenicidad, alrededor de un tubo de silicona, más tarde fue

cubierto con mucosa bucal con suministro regional desde el implante. Este tubo mediante técnicas de microcirugía de vasos cervicales fue anastomosado. La complejidad del procedimiento marcó resultados desalentadores.

Además Kon y Van Den Hooff<sup>160</sup> además produjeron cilindros de cartílagos de pericondrio costal envueltos alrededor de una vara de silicona en el tejido implantado.

Otra línea de reconstrucción experimental ha sido con el uso del esófago adyacente para reemplazar un segmento largo de tráquea. Fue importante un mural entablillado de la pared del esófago para mantener la luz y permeabilidad, aunque en algunos casos no fue necesario<sup>14</sup>.

En el laboratorio del Dr. Hermes C Grillo<sup>14</sup>, se colocaron una serie de anillos discontinuos que fallaron cuando los soportes adyacentes causaron obstrucción por moverse lateralmente.

La sugerencia fue que si un segmento de esófago sea el sustituto de la tráquea es justo proveer un canal por medio de un tubo en T <sup>161</sup>, ya que la viabilidad de este procedimiento pasó por alto la magnitud de la intervención que fue necesaria para reemplazar el esófago. Para ello se realizaron esfuerzos en procedimientos que la necesidad de una operación mayor para reemplazar el esófago, con segmentos revascularizados del intestino delgado, además usado experimentalmente <sup>162</sup>. Frente al natural colapso del intestino delgado, es difícil de comprender cómo la respiración fue posible, a menos que el segmento interpuesto fuera muy corto.

Múltiples técnicas han sido concebidas y usadas en pacientes <sup>21, 163-173</sup>, tubos cutáneos en varios estadios para la construcción de una tráquea cervical. Grillo <sup>22</sup> describió la aplicación clínica de sus dos técnicas, siendo exitoso en pocos pacientes, por lo cual las técnicas no fueron recomendadas.

El esófago in situ además ha sido usado para parchar la membranosa de la tráquea y fue utilizado como un largo parche lineal en la estenosis congénita de la tráquea<sup>174, 175</sup>.

Fonkalsrud y col<sup>176, 177</sup> probaron sin éxito reemplazar la tráquea con un segmento de esófago por agenesia y estenosis.

### ***3.3.4.- Tejido de Ingeniería***

Cuando se describió en la primera sección la formación de un tubo cartilaginoso para envolver el pericondrio alrededor de un cilindro inerte cubierto con piel o mucosa bucal es, en cierto modo, material de ingeniería. Sin embargo, en la actualidad el uso del término insinúa formación de tejido por medio de cultivo de células introducidas en un armazón de un polímero sintético biodegradable, el cual guía la forma y el tamaño de una macroestructura, como un tubo<sup>178</sup>. De este modo, los condrocitos colocados sobre una plantilla de fibras de ácido poliglicólico puestos a cultivar, producen cartílago de forma y tamaño selectivo en 4 semanas para ser implantado<sup>179</sup>. Esto así formado tiene vascularización desde el tejido conectivo que rodea los implantes. La estructura resistió el colapso y fue utilizado para reemplazar segmentos de tráqueas en ratas.

Muchos esfuerzos experimentales fueron hechos para sembrar una superficie interna con células epiteliales traqueales<sup>180</sup>.

Tudorache y col.<sup>181</sup> utilizaron un protocolo de descelularización para válvulas cardíacas porcinas con Desoxisulfato de sodio (SDS) que conduce a la pérdida completa de la estructura celular de las tres capas de la pared del tejido, con conservación del principal componente de la matriz extracelular. Basados en este principio Jungebluth y col.<sup>182</sup> utilizando este novedoso método de detergente enzimático, dividió 12 cm. de tráquea en dos partes iguales; la primera se colocó con tratamiento enzimático y la otra mitad en una solución salina de fosfato a 4°C como control. La tráquea de bioingeniería y de control fue luego trasplantada como homotrasplante en cerdos y xenotrasplante en rata heterotópicamente por 30 días. Concluyeron que la matriz de bioingeniería demostró características mecánicas y estructurales similar a la tráquea nativa sin respuesta inmune durante los 30 días del implante del aloinjerto o el xenoinjerto. Este método se vislumbra promisorio en el futuro de tejidos de bioingeniería para el reemplazo de la vía aérea.

### **3.3.5.- Trasplante de tráquea**

#### **3.3.5.1.- Injertos no revascularizados**

##### **3.3.5.1.1.- Autoinjertos: frescos, desvascularizados**

En 1918, Burket<sup>183</sup> reportó resultados favorables en autoinjerto frescos de 3 a 9 anillos traqueales en 4 de 8 perros. Los otros animales recibieron aloinjertos que murieron con estenosis traqueal en 7 y 8 días en contraste con la larga sobrevida de los autoinjerto. El autor no comentó sobre diferencia entre auto y aloinjerto. Los experimentos demostraron que la reimplantación inmediata ortotópica de la tráquea de los propios animales después de la escisión (autoinjerto fresco) a menudo fracasa, porque la regeneración del suministro de sangre es demasiado lenta para nutrir los tejidos complejos de la tráquea<sup>4, 35, 43, 103, 104, 184-186</sup>. Sin embargo, se han reportado diferentes resultados con experimentos en autoinjertos desvascularizados de longitudes diferentes con sobrevida cuando los segmentos fueron cortos<sup>34, 185, 187</sup>, o con parches bronquiales colocados en la tráquea<sup>60, 187</sup>. Con cortos segmentos implantados, los animales sobrevivieron pero el cartílago fue a menudo reabsorbido y el segmento convertido en tejido fibrótico<sup>47</sup>. Con segmentos largos se produjeron fenómenos de disolución, estenosis y obstrucción<sup>185</sup> debido a la isquemia por disminución de la irrigación.

Mayer y col.<sup>188</sup> encontraron que la infusión local de factor de crecimiento de fibroblastos provoca un aumento de la revascularización y la regeneración epitelial en segmentos de autoinjertos de tráquea en ratas cuando se implantaron con omento. Olech y col.<sup>189</sup> en contraste, no encontraron efectos beneficiosos con el uso de factor de crecimiento de fibroblastos, siendo aplicado como una simple aplicación local en el portador.

### **3.3.5.1.2.- Aloiinjerto: fresco, desvascularizado**

La utilización de aloinjertos frescos sin terapia inmunosupresora provoca rechazo<sup>187, 190-192</sup>. También se reportan fracasos en el uso de aloinjertos frescos de cualquier longitud con terapia inmunosupresora (Azatioprina-Dexametasona) en ausencia de revascularización<sup>21, 34, 47, 103, 185</sup>. Neville y col.<sup>185</sup> identificaron que en algunos aloinjertos muy cortos presentaron sobrevida, con fibrosis muy limitada como para obstruir la luz. Con aloinjertos largos, todos los perros murieron. Alonso y col.<sup>193</sup> observaron que los aloinjertos de tráquea parcial, posteriormente removidos previenen la obstrucción, siendo reemplazado por cicatriz flácida.

Los aloinjertos traqueales frescos rápidamente demostraron necrosis y licuefacción<sup>23</sup>, o resultaron con estenosis fibrosa si el aloinjerto fue de corta longitud<sup>4, 60, 187, 194, 195</sup>. Beigel y col.<sup>190</sup> encontraron en experimentos con ratas híbridas que los trasplantes de tráquea transportan antígenos con capacidad antigénica que traslada el donante, siendo la mucosa rechazada y reemplazada por células de su receptor. De esta forma concluyeron que el trasplante de tráquea sigue alguna regla general como en otros tejidos con respecto a la reacción inmunológica en oposición a previas experiencias que la tráquea tiene débil antigenicidad<sup>196</sup>. Bujia y col.<sup>191</sup> también acordaron que la mucosa de la tráquea humana fue probablemente la mayor estructura antigénica responsable por la acción inmunológica de los aloinjertos traqueales.

### **3.3.5.1.3.- Aloiinjertos: Preservados, desvascularizados**

En 1950, Jackson y col.<sup>23</sup> en trabajos experimentales con aloinjertos en perros, tratados con Merthiolate y preservados en frío, fracasaron cuando la reparación fue en defectos extensos. Como consecuencia se produjo reabsorción de cartílago y el reemplazo por cicatriz llevó a colapso y obstrucción. En 1952, Davies y col.<sup>197</sup> encontraron que aloinjertos frescos en perros preservados con solución de Tyrode a -4°C o formaldehído al 4% provocaron una obstrucción completa de 1 a 3 semanas. El epitelio y el cartílago desapareció y finalmente sobrevino fibrosis. Pacheco y col.<sup>187</sup> describieron, en trabajos

simultáneos en aloinjertos frescos bastante cortos, destrucción y fibrosis, mientras que en aquellos aloinjertos preservados en alcohol, solución salina o liofilizada encontraron estenosis. Keshishian y col.<sup>28</sup> observaron licuefacción y necrosis en aloinjertos en caninos preservados en solución de Tyrode a -4°C. Messineo y col.<sup>198</sup> trabajando en cerdos mostraron sobrevida con alguna reabsorción favoreciendo la epitelización en aloinjertos cartilagosos criopreservados que fueron colocados en un defecto abierto de la tráquea.

Keshishian y col.<sup>28</sup> además trasplantaron 6 anillos de aloinjerto en perros después de alrededor de 2 semanas de preservación con solución de Tyrode. Todos se necrosaron.

Lenot y col.<sup>199</sup> usaron un modelo en cerdos y observaron necrosis y desvascularización de aloinjertos traqueal pre-tratados con glutaraldehido, glicerol, liofilizado o criopreservado sin tratamiento inmunosupresor.

La respuesta fue variada de acuerdo al método de preservación pero los resultados fueron uniformemente catastróficos, con necrosis por isquemia del epitelio, submucosa y cartílago. Todos murieron como resultado de obstrucción de la vía aérea<sup>199</sup>.

Todas las evidencias acumuladas sobre experiencias con autoinjerto y aloinjertos que fueron tratados por varios caminos, centran el problema en un suministro crítico de sangre, por lo que el trasplante de tráquea hasta aquí parece no ser posible.

Macchiarini<sup>200</sup> resumió lo siguiente: Los aloinjertos desvascularizados llevan a la necrosis con cualquier método de preservación. Sólo un sustituto vivo, por lo tanto vascularizado, puede pretender cumplir con un mecanismo anatómico y funcional con propiedades antiinfecciosas de la tráquea.

Nakanishi y col.<sup>201</sup> en una revisión extensa sobre la criopreservación de aloinjertos concluye que la aplicación clínica de aloinjertos están limitadas al presente hasta tanto se amplíen los conocimientos en inmunosupresión y técnicas de preservación.

### **3.3.5.2.- Injertos vascularizados de la tráquea**

La revascularización de un injerto traqueal ortotópico puede ser lograda indirectamente con omento pediculado, músculo intercostal, colgajo músculo facial u otros pedículos o directamente con anastomosis vasculares.

#### **3.3.5.2.1.- Autoinjertos: frescos, indirectamente vascularizados**

Varios investigadores<sup>202-204</sup> utilizaron el omento para revascularizar injertos libres en ratas y en perros con resultados considerables. Nakanishi y col.<sup>186</sup> demostraron que envolviendo omento a un autoinjerto traqueal fresco permitió la recuperación de la vascularización como nuevos vasos conectados al injerto (Figura 11, 12)



*Fig. 11: (A) autoinjerto traqueal envuelto en omento. (B) Tráquea con recuperación de la vascularización por el omento.*



*Fig 12. Tráquea con omento previo a ser trasplantado*

Morgan y col.<sup>205</sup> demostraron previamente el potencial de la neovascularización del omento para el bronquio. Fell y col.<sup>206</sup> hallaron un colgajo pediculado intercostal con similar función en el autoinjerto bronquial. Li y col.<sup>207</sup> observaron mejor irrigación y sobrevida de autoinjerto inicialmente implantados en el omento abdominal y luego de 2 semanas transferido en forma pediculado al sitio traqueal, además mejoraron la sobrevida del epitelio y condrocitos implantados previamente dentro del omento para luego de 2 semanas ser transferido en una localización ortotópica.

Sin embargo, en trabajos en perros, incluso con revascularización omental, autoinjerto largos de 4 cm (8 a 10 anillos) frecuentemente mostraron estenosis o disolución en su porción central debido a isquemia<sup>208</sup>. Yokomise y col.<sup>209</sup> introdujeron omento en el punto medio del autoinjerto que provee suficiente vascularización como para prevenir la necrosis central del injerto.

Balderman y Weinblatt<sup>210</sup> no pudieron reproducir que la envoltura del omento produzca la viabilidad de ocho anillos de autoinjerto traqueal en perros. Otros autores<sup>211, 212</sup> mostraron sobrevida con la envoltura del injerto con estructura histológica normal. Murai y col.<sup>213</sup> removieron anillos de cartílago de autoinjerto largos para aumentar el contacto omental y la vascularización del epitelio.

### **3.3.5.2.2.- Aloinjertos Frescos o preservados con vascularización**

#### **indirecta**

Los aloinjertos frescos revascularizados con omento fracasaron, probablemente debido al rechazo<sup>210-212, 214- 216</sup>. La recuperación del epitelio del daño inicial en los autoinjertos luego de la revascularización desde el omento, fracasaron al producirse con aloinjertos<sup>217</sup>.

Los aloinjertos criopreservados con pedículo revascularizado de omento sobrevivieron sin terapia inmunosupresora<sup>211, 212, 218</sup>.

En el área experimental, la criopreservación de la tráquea se presenta como una alternativa promisoriosa para reducir el rechazo en el trasplante traqueal, aunque la diversidad de especies animales y técnicas empleadas ha dado lugar a resultados variables y discutidos<sup>14</sup>. La criopreservación parece inhibir la alogenicidad mientras la integridad estructural se muestra conservada. Nakanishi y col.<sup>201</sup> postularon que el máximo período permisible de criopreservación utilizando un método de descenso progresivo de la temperatura era de 3 meses, si bien no evaluaron su respuesta ante el rechazo en el alotrasplante.

Yokomise y col.<sup>218</sup> demostraron que injertos criopreservados por 9 meses a -85°C en una solución con trehalosa podían ser trasplantados en perros manteniendo su viabilidad y reduciendo el rechazo. En esta investigación la criopreservación a largo plazo produjo desprendimiento de epitelio y enrarecimiento de la sustancia fundamental del cartílago con pérdida de condrocitos viables, fenómenos que se acentuaron luego de 12 meses de preservación.

Kushibe y col.<sup>219</sup> comunicaron que la viabilidad traqueal descendió aproximadamente un 70% luego de la criopreservación, no existiendo diferencias para períodos entre 1 y 24 meses. Sin embargo, existieron diferencias en cuanto a las técnicas aplicadas en estas investigaciones.

La criopreservación ha demostrado ser una técnica útil para el almacenamiento de células y tejidos aislados<sup>220, 221</sup>, pero la tráquea estaría más cerca de un órgano que de un simple tejido y hasta la fecha no ha sido posible preservar órganos con éxito en el escenario clínico<sup>222</sup>.

Mukaida y col.<sup>139</sup> demostraron el reemplazo gradual del epitelio del injerto por células epiteliales del receptor después de 50 a 60 días.

Deschamps y col.<sup>223</sup> notaron algún deterioro del cartílago en aloinjertos implantados en el músculo abdominal para vascularización, a pesar de criopreservación.

Moriyama y col.<sup>224</sup> encontraron que la criopreservación de los aloinjertos reduce el rechazo agudo y permite la revascularización temprana, no obstante hay rechazo crónico que conduce luego a una oclusión vascular y atrofia.

Tojo y col.<sup>225</sup> observaron que en aloinjertos traqueales criopreservados en ratas sin inmunosupresión alrededor de 2 meses se produce el crecimiento epitelial y los condrocitos fueron del donante original. Ellos concluyeron que el crecimiento epitelial de la tráquea donante acontece por la reducción de antigenicidad de la tráquea criotrasplantada.

Inutsuka y col.<sup>226</sup> comunicaron la factibilidad en la criopreservación de aloinjertos traqueo-carinal en perros por 3 semanas a -80°C y su viabilidad en el 75% sin terapia inmunosupresora. La viabilidad de la criopreservación es inexplicable.

Álvarez y col.<sup>227</sup> presentaron recientemente un trabajo experimental en conejos para evaluar los resultados del alotrasplante traqueal utilizando injertos criopreservados, desprovisto de pedículo vascular y sin inmuno supresión, donde concluyeron que la criopreservación a largo plazo disminuye la viabilidad del tejido traqueal trasplantado, pero parecería atenuar el rechazo al tener efecto positivo sobre el curso postoperatorio, la supervivencia de los animales y la histología, probablemente debido a la pérdida de estructuras traqueales antigénicas. Todos los animales estudiados presentaron injertos con hallazgos histológicos compatibles con rechazo agudo e isquemia<sup>217</sup>.

Basados en la probabilidad que la mucosa y no el cartílago sea la mayor estructura antigénica de la tráquea, Liu y col.<sup>216</sup> removieron el epitelio con un detergente con la provisión de omento para la revascularización. El cartílago permaneció viable. Los aloinjertos sin terapia inmunosupresora fueron incorporados sin estenosis, comparados con aquellos no tratados que formaron tejido de granulación. El proceso responsable del efecto inmunomodador de la criopreservación sería la pérdida del epitelio y glándulas submucosas,

ya que presentan las moléculas antigénicas del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>217, 220, 228</sup>.

Hisamatsu y col.<sup>229</sup> reportaron calcificación del cartílago como reflejo de la lesión por criopreservación sumada a isquemia por insuficiente revascularización.

Yokomise y col.<sup>214</sup> reportaron la sobrevida de un largo tiempo, más de un año, de un aloinjerto de 5 anillos con altas dosis de irradiación (100.000cGy) revascularizado con omento pediculado sin terapia inmunosupresora. Esta probable sobrevida es debida a la ablación del epitelio de la tráquea por la irradiación destruyendo la capacidad antigénica que parece tener antígenos fuertes<sup>190</sup>, mientras que el cartílago no lo posee<sup>230</sup>.

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad como MHC II y MHC I son expresados en el epitelio y glándulas mixtas de la tráquea y no en el cartílago<sup>191</sup>. Moriyama y col.<sup>215</sup> observaron que la terapia inmunosupresora fue esencial para la larga sobrevida del injerto traqueal con omentopexia en perros. Davreu<sup>231</sup> demostraron que la viabilidad del injerto traqueal en ratas, envueltos en omento e implantados heterotópicamente fue mayor con el uso de Ciclosporina A. La porción central en injertos largos fue la menos vascularizadas. Se cita más tarde la repoblación endotelial por células huésped. Ueda y Siracusa<sup>232</sup> experimentaron el fracaso de 4 de 6 aloinjertos de carina en perros con cobertura de omento y terapia inmunosupresora. La causa del fallo fue la isquemia incluso en injertos de segmentos cortos.

Delaere y col.<sup>233, 234</sup> concluyeron que el trasplante traqueal heterotópico inicial en conejos usando un colgajo vascular fascial luego de dos semanas para la colocación ortotópica, sin terapia inmunosupresora produjo mejoras en los alotrasplantes.

La tráquea es un órgano inaccesible a la revascularización directa. En estudios previos se mostraba que un autoinjerto traqueal de 6 anillos anastomosado y aislado de irrigación<sup>227</sup>, es capaz de mantener su estructura citohistológica formando una red de neovascularización. Sin embargo, en esta investigación hallamos que la presencia de rechazo llevó a la lesión isquémica de los injertos.

Murakawa y col.<sup>228</sup> lograron buenos resultados en el alotraspante no circunferencial de 5 anillos criopreservados por 12 meses en el primate, pero solo dejando intacta la porción membranosa del huésped.

Lyikesici y col.<sup>235</sup> en un estudio experimental en perros, se extrajo 8 cm de longitud de tráquea que fue dividida en dos partes de 4 cm y colocada en solución de preservación a -80°C por 4 semanas.

La solución de preservación fue dimetilsulfóxido al 10% (DMSO) a la que se adicionó Ceftrizoxima, Vancomicina y anfotericina B.

Al perro receptor se le resecaron dos segmentos de 2 cm de la tráquea cervical y fueron reconstruidas con los injertos criopreservados. Reportaron que la integridad del epitelio traqueal puede ser mantenida con la criopreservación y la técnica de anastomosis dividida. El cartílago preserva sus características estructurales aún perdiendo su viabilidad, de ese modo ofrece una ventaja para mantener la vía aérea funcional.

Los alotrasplantes en humanos han sido realizados con sobrevida en una paciente durante 9 semanas<sup>196</sup>. La tráquea donante fue primero implantada heterotópicamente en el músculo esternocleidomástoideo y pediculado ortotópicamente en 3 semanas. No se usó terapia inmunosupresora. En otro aloinjerto humano de un largo segmento con revascularización omental y terapia inmunosupresora, mostró necrosis y estenosis que requirió de un stent que no pudo ser removido<sup>236</sup>. Grillo observa estos resultados como éxitos cuestionables<sup>14</sup>.

### **3.3.5.2.3.- Revascularización directa**

La irrigación arterial y venosa de la tráquea no es fácil para una revascularización directa. Los vasos son de diámetro reducido y distribución segmentaria. Khalil-Marzouk<sup>237</sup> intentó soslayar este problema con un aloinjerto tirotraqueal, anastomosando la arteria tiroidea a la carótida común. La anastomosis venosa no fue realizada. En ausencia de terapia inmunosupresora, el cartílago fue preservado pero los tejidos no cartilaginosos de la

tráquea se necrosaron. Cuando se utilizó Ciclosporina e hidrocortisona todo el tejido traqueal sobrevivió.

Macchiarini y col.<sup>238</sup>, en un trabajo experimental con un modelo de aloinjerto heterotópico en cerdos usando Ciclosporina, observó la preservación del injerto traqueal, incluyendo el epitelio, pero solamente en los casos que se realizó anastomosis arterial y venosa. En ausencia de anastomosis venosa ocurrió el infarto venoso. Khalil-Marzouk observaron estas dificultades que opacaban sus resultados. Los injertos fueron de 9 a 11 cm de longitud, encontrando áreas aisladas de necrosis de la submucosa, especialmente en la membranosa de la tráquea, cuya reparación se produjo en una semana<sup>239</sup>. Estos investigadores incursionaron, además en el trasplante tirotraqueoesofágico<sup>240</sup> con el agregado de perfusión intraarterial del injerto de la solución de Euro-Collins.

En un trasplante bipulmonar, la revascularización directa de la arteria bronquial ha sido realizado para prevenir la isquemia de la anastomosis traqueal. Courant y col.<sup>241</sup> anastomosaron la arteria intercosto- braquial del donante a la aorta del receptor por medio de un injerto de vena safena.

Daly y col.<sup>242</sup> comunicaron la arteria bronquial seccionada en el origen de la aorta descendente del donante usando la arteria torácica interna izquierda del receptor.

Strome y col.<sup>243</sup> describieron el trasplante de laringe fresco la cual incluyó 5 segmentos de tráquea, tiroides, paratiroides y una porción de la pared de la faringe, además del nervio laríngeo superior y el nervio recurrente derecho para reemplazar una laringe dañada debido a un traumatismo previo varios años. Fueron realizadas las anastomosis arterial, venosa y neural. Tiempo después el paciente recuperó la función de sus cuerdas vocales y la deglución. Durante 40 meses tubo buena respuesta con terapia inmunosupresora<sup>243</sup>. Este suceso de ser repetible puede fomentar un similar ensayo para la tráquea. Sin embargo, la calidad de vida es un asunto complicado para la función de la laringe y la voz, que no se compara con un conducto como la tráquea. El trasplante de tráquea quiere presentarse en este momento para ser aplicado solamente a patologías benignas. La eficacia y seguridad de un tubo en T actualmente en uso puede ser comparado con el riesgo de operación y el estado de enfermedad crónica de la terapia inmunosupresora ahora necesaria por algún trasplante de tráquea.

Hasta aquí, podemos concluir que la cantidad de trasplantes experimentales de tráquea en recientes años, como se mencionara anteriormente, han clarificado este tema. Los *autoinjertos libres*, por definición en procedimientos experimentales pueden algunas veces ser exitosos si son cortos y por lo menos vascularizados por omento.

Los *aloinjertos frescos* requieren de terapia inmunosupresora para contrarrestar el rechazo y el éxito futuro y un tanto no previsible, con la revascularización del omento, si su longitud es muy corta.

Los *aloinjertos criopreservados* pueden sobrevivir sobre ciertas condiciones sin terapia inmunosupresora, pero de desconocida duración. Los regímenes óptimos para la terapia inmunosupresora y preservación no han sido establecidos. Se ha probado otras técnicas para reducir la antigenicidad en el laboratorio.

Los *injertos largos* muestran necrosis o proliferación de tejido de granulación que progresa a la estenosis en su parte central. La epitelización fracasa para avanzar centralmente. La revascularización arterial, ante la gran cantidad de pequeños vasos que suministran sangre a la tráquea, aún requieren del trasplante de órganos adyacentes que compartan el suministro de sangre con la tráquea, la glándula tiroides y al menos parte del esófago.

Con estas limitaciones presentes, las perspectivas para el trasplante traqueal justificable como una solución para la resección traqueal extendida que se necesita a menudo para la enfermedad maligna, permanecen remotas.

Según la opinión de Lundborg<sup>244</sup> sustituyendo trasplante de “tráquea” por “mano” es aplicable el concepto: Puede ser aplicable en patologías no neoplásicas, sólo si el proceso de rechazo puede manejarse y controlarse de manera aceptable. Un trasplante de tráquea no es necesario en un paciente cuya condición de vida no está amenazada, mientras que el procedimiento quirúrgico si lo es.

### **3.4.- Reemplazo de tráquea con homoinjerto fresco de aorta**

En la búsqueda de la prótesis ideal para el reemplazo largo de la tráquea, se realizó un homoinjerto fresco con aorta torácica con soporte de PP en forma de “ruler” para mantener la vía aérea sin colapso, y sin extracción posterior. La estructura imita los anillos cartilagosos de la tráquea, anillos incompletos de 270° quedando sin soportar a nivel posterior lo que corresponde anatómicamente a la parte membranosa de la tráquea.

Diferentes trabajos reportan el uso de prótesis tanto externas como internas. En reportes de cirugía animal avalan con éxito la utilización de prótesis extraluminales semirrígidas en lesiones de tráquea en caballos, como traumatismos, estenosis, aplanamiento dorsoventral de la tráquea, donde fueron utilizados manguitos ondulados de cloruro de polivinilo reforzado con cerclaje que sirvió para sustituir la tráquea cervical en un caballo que presentaba aplanamiento dorsoventral de la tráquea. La utilización más apropiada de esta técnica es el implante semicilíndrico de tamaño adecuado, por lo que se ha descrito el uso de un tubo o camisa de jeringa de propileno<sup>245-249</sup>.

En progresivos trabajos de Martinod y col.<sup>133, 134, 135, 137</sup> colocaron un stent de silicona en la luz del auto y aloinjerto con control directo y guiado por broncoscopia para prevenir el colapso de la vía aérea. Estos debieron ser removidos antes de los 6 meses.

La suma de estas experiencias nos permitió realizar el presente estudio experimental utilizando tejido arterial para luego de ser resecada un tramo de la tráquea, transferir la aorta torácica.

# ***HIPÓTESIS***

#### **4.- HIPÓTESIS**

Teniendo en cuenta el planteo del tema, los logros y controversias derivados de la búsqueda de un sustituto para el reemplazo de un segmento largo de tráquea, surge como reflexión que hasta la fecha, las experiencias tanto clínicas como experimentales, no han podido desarrollar una “Prótesis ideal” que pueda ser estandarizada en su uso.

La presente hipótesis plantea la realización de un reemplazo de un segmento de tráquea mediante un homoinjerto con un tejido arterial que tenga un diámetro interno similar a la tráquea como la aorta torácica; que pueda mantener permeable su luz mediante un soporte de un material biocompatible diseñado para tal fin, sin el suministro de sangre ni terapia alguna que inhiba el rechazo; que tenga la capacidad de ser viable como sustituto; que permita ser el sustrato en la aparición de un nuevo tejido con componentes de tejidos traqueales y con supervivencia a largo plazo, con el fin de justificar o sustentar su incorporación en la práctica clínica habitual.

## ***OBJETIVOS***

## **5.- OBJETIVOS**

### **5.1.- Objetivo General**

Evaluar los resultados experimentales del reemplazo de tráquea con aorta torácica utilizando un homoinjerto fresco, dentro del contexto de la búsqueda de la prótesis ideal para el reemplazo de tráquea.

### **5.2.- Objetivos particulares**

1. Evaluar el comportamiento del homoinjerto ante la ausencia de vascularización.
2. Evaluar la presencia de reacción inmunológica frente al trasplante de otro tejido de la misma especie en ausencia de terapia inmunosupresora.
3. Estudiar el tejido del homoinjerto arterial y determinar la formación de tejidos semejante al de la tráquea.
4. Investigar la utilidad como “Stent” del soporte de PP de diseño propio.
5. Determinar el comportamiento del soporte de PP, en términos de supervivencia en su incorporación al homoinjerto como tutor externo o tutor interno.
6. Evaluar la incorporación del Stent de PP a los tejidos circundantes.
7. Evaluar cuantitativamente el grado de estenosis del homoinjerto según el tutor de PP sea colocado externa o internamente.

# ***MATERIALES Y MÉTODOS***

## **6.- MATERIAL Y METODOS**

### **6.1.- Animales**

Se estudiaron prospectivamente 19 ovejas de un peso aproximado entre 17 y 30 Kg. La edad promedio no superó los 4 meses. Se trabajó de acuerdo a la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio preparados por el Instituto de Laboratorio de Recursos Animales, Concilios de la Investigación Nacionales, y publicados por la Prensa de la Academia Nacional, revisado en 1996, con protocolos aprobados por la Cátedra de Cirugía de Grandes Animales, Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de Río Cuarto.

### **6.2.- Preparación Prequirúrgica**

Se vacunaron los ovinos contra la Mancha, tétano, Gangrena (Triple); para Enterotoxemia; Ivermectina como antiparasitario. Ayuno de 36 horas para sólidos y 12 horas para líquidos.

### **6.3.- Anestesia**

Premedicación con Cilaxina al 2% 0,5cc IM. Canalización en vena Safena externa. Hidratación con 0,5cc/kg/minuto de solución fisiológica.

La inducción se realizó por vía endovenosa con Ketamina 5mg/Kg, Diazepam 0,2 cc/kg EV. Mantenimiento con Ketamina y Diazepam a efecto. Ventilación espontánea con apoyo de O<sub>2</sub> al 100% a través de un tubo endotraqueal colocado en el extremo distal de la tráquea mientras se anastomosa la región proximal; a continuación el tubo endotraqueal se retira y se recoloca por vía oral a través del aloinjerto aórtico sobrepasando el segmento traqueal distal. La anastomosis distal se completa entonces.

Antibióticoterapia: Enrofloxacina 5mg/kg EV. Intraquirúrgica y un frasco ampolla diaria durante 5 días V/O. Monitoreo Quirúrgico: Oximetría, Frecuencia Cardíaca y Temperatura.

#### ***6.4.- Procuración del aloinjerto Aórtico***

La procuración se hizo de donante vivo. De cada donante se extraen 12 cm de longitud de aorta torácica que se dividen en partes iguales para realizar dos aloinjertos consecutivos; Posteriormente el donante se sacrifica mediante una sobredosis EV de pentobarbital sódico (*Figura 13, 14*)



*Fig 13. Aorta torácica del donante.*

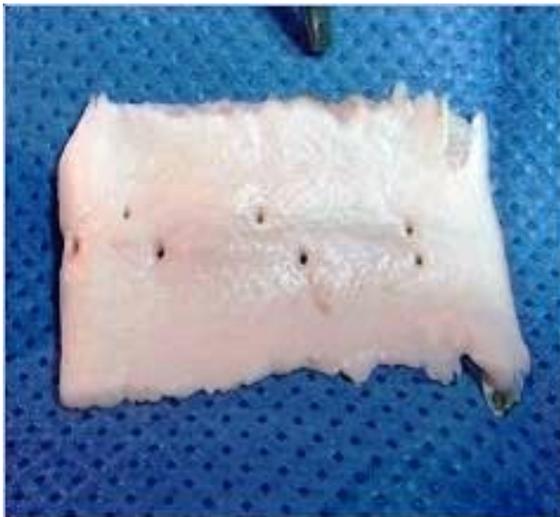


*Fig 14. Dos segmentos de aorta preparados para trasplantar.*

### **6.5.- Cirugía de Banco**

Mientras el ovino receptor es preanestesiado, la aorta es enfriada en solución fisiológica a 4°C de temperatura como crioprotector, mientras se suturan los orificios de salida de vasos lumbares de la aorta con puntos separados de PDS 4/0 (*Figura 15, 16*).

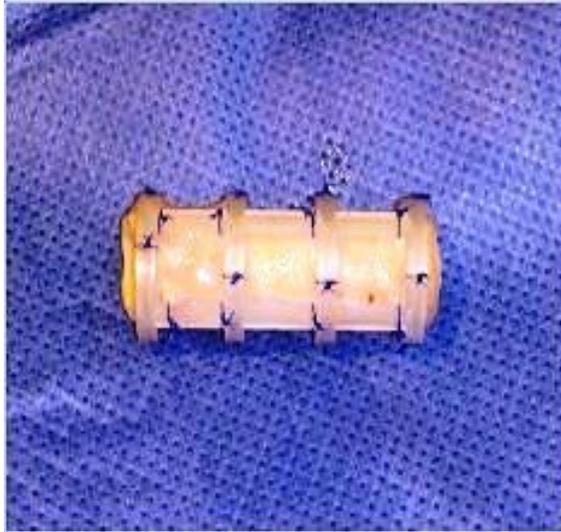
Con fines de mantener permeable la luz de la aorta se colocó un soporte de PP dividiendo a los animales de experimentación en dos grupos. A los ovinos del Grupo “A” (*Figura 17*) se les coloca un soporte externo de PP, un rodillo o cilindro que simula un “ruler” de 5 cm de longitud y 18mm de diámetro interno que es fijado a la aorta con puntos separados de PDS 3/0, mientras que a los del Grupo “B” (*Figura 18, 19*) el soporte se coloca endoluminal, de la misma longitud y de 14mm de diámetro.



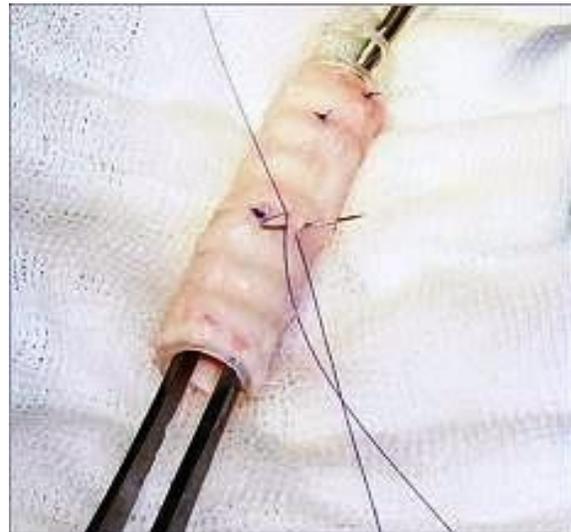
*Fig 15. Orificios de salida de vasos lumbares en un segmento de aorta torácica abierta.*



*Fig 16. Aorta montada sobre una camisa de jeringa realizando puntos separados de cierre de vasos lumbares con PDS 4/0.*



*Fig 17. Soporte externo de PP fijado con puntos no transfixiantes separados al injerto aórtico.*



*Fig 18. Soporte de PP en el interior del injerto aórtico. Puntos de PDS 4/0 cerrando orificios de salida de vasos lumbares.*



*Fig 19. Injerto preparado para trasplantar con tutor interno.*

### **6.6.- Técnica quirúrgica del Homoinjerto aórtico**

La tráquea se disecciona a través de una incisión mediana cervical. Un segmento de 5-cm que representa unos 8 anillos traqueales, son resecados. El animal se mantiene con ventilación espontánea con apoyo de O<sub>2</sub> al 100%. Quedan expuestos los extremos distal y proximal, inmediatamente se coloca un tubo distal sin manguito para aporte de O<sub>2</sub>, un segundo tubo es colocado desde la tráquea proximal en forma retrograda hacia la cavidad oral, que será utilizado cuando finalice la anastomosis proximal. Se procede a transferir el aloinjerto aórtico fresco luego de la ablación, se realiza la anastomosis proximal, termino-terminal, mediante surget de PDS 3/0 comenzando por la cara posterior en dos hemisurget que finalizan en su cara anterior. A continuación el tubo endotraqueal colocado en la tráquea distal del receptor se retira, y se avanza a través del aloinjerto aórtico el tubo que previamente se dejó endoluminal en la tráquea proximal. La anastomosis distal se completa entonces de igual modo que la unión proximal.

Se evalúa la pérdida de aire y se realiza cierre convencional por planos sin drenaje. La herida es rociada con cicatrizante y antimicrobiano en aerosol con sulfadiazina de plata. La recuperación anestésica se realiza con doxapran; una vez despierto, los animales son inmediatamente extubados. No se realiza ninguna terapia inmunosupresora (*Figura 20 – 37*)

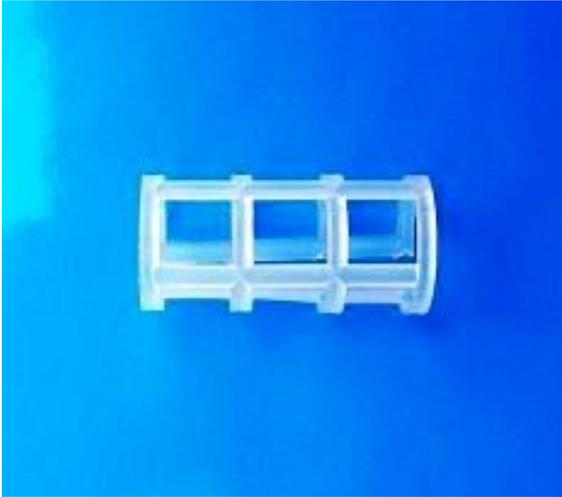


Fig 20. Tutor de PP que será fijado externamente al injerto aórtico.



Fig 21. Injerto aórtico con soporte externo de PP preparado para ser transferido.

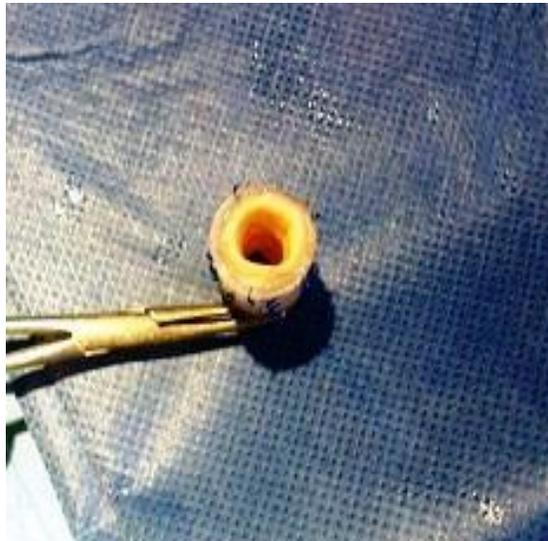


Fig 22. Injerto aórtico con soporte externo de PP preparado para ser transferido mostrando la luz del tejido aórtico.

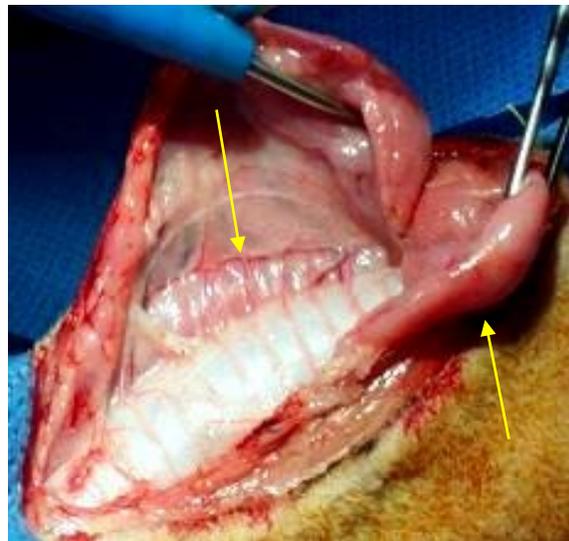
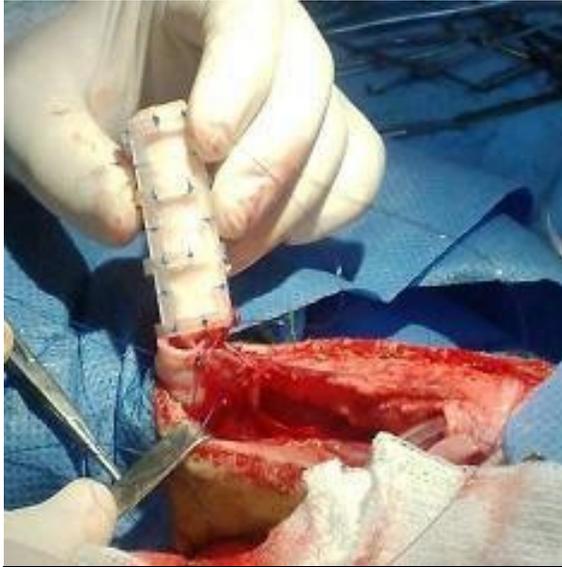
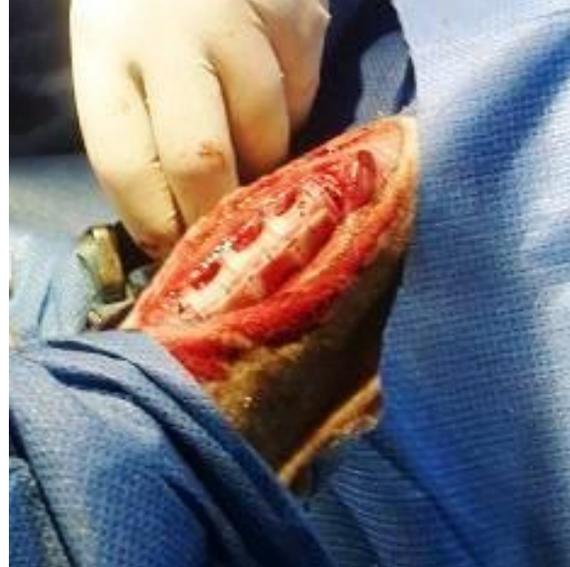


Fig 23. Disección de la tráquea que muestra pequeños vasos laterales que irrigan el órgano; distalmente el timo



*Fig 24. Anastomosis proximal de la cara posterior de la tráquea nativa con homoinjerto aórtico con tutor externo.*



*Fig 25. Anastomosis proximal finalizada. Injerto aórtico presentado para anastomosis distal.*



*Fig 26. Disección de tráquea nativa para homoinjerto aórtico con tutor interno.*



*Fig 27. Tráquea liberada para reseca un segmento de 5 cm.*



*Fig 28. Sección proximal de la tráquea.*



*Fig 29. Sección distal de la tráquea.*



*Fig 30. Homoinjerto con tutor interno presentado para la unión.*



*Fig 31. Anastomosis proximal traqueo – aórtica.*



*Fig 32. Anastomosis proximal finalizada.*



*Fig 33. Anastomosis distal finalizada.*



*Fig 34. Trasplaste finalizado.*



*Fig 35. Cierre con surget de PP de plano muscular anterior.*



*Fig 36. Plano muscular terminado.*



*Fig 37. Cierre de piel con surget.*

### **6.7.- Seguimiento postoperatorio y extracción del injerto**

El protocolo de seguimiento se realiza según se detalla: Todos los animales reciben una dosis diaria postoperatoria de 5 m/kg de Enrofloxacin y 0,5 a 1 mg /kg de Meglumina de flumixin (Antiinflamatorio no esteroideo, analgésico no narcótico) durante 5 días VO. Ingesta de líquidos a las 6 horas, alimentación a partir de 12 horas.

Todos los animales se examinan por la unidad quirúrgica de veterinaria de la UNRC y por el investigador en un examen clínico diario registrando los cambios del estado general, respiración (Estridor, disnea de reposo y esfuerzo), infección local o sistémica, la injuria del nervio laríngeo recurrente.

El control de peso se realizó prequirúrgico, a los 30 días y al momento de su sacrificio o muerte. El control endoscópico se realiza en todos los animales a los 30, 90, 180, 360 y 540 días. La extracción de los injertos para su estudio Anatómico-Patológico se realizó en animales que mueren por sus complicaciones o se sacrifican por su estado clínico mediante la aplicación de cloruro de potasio y pentobarbital EV.

### **6.8.- Examen endoscópico**

Se incluyó en todos los animales un examen de broncofibroscopia por video con equipo OLYMPUS BF type 1T20D- Videocámara: STORS (*Figura 38, 39*) bajo sedación con Ketalar y Salacina a los 30, 90, 180, 360 y 540 días para demostrar la viabilidad del injerto aórtico y el estado de las vías aéreas, observando las potenciales manifestaciones adversas, registrando el grado y localización de estenosis, epitelización de la prótesis y su comportamiento. La estenosis se valoró mediante el porcentaje de reducción de la tráquea normal.



*Fig 38. Control endoscópico a los 30 días de un ovino operado con sedoanalgesia monitoreado por los Médicos Veterinarios.*



*Fig 39. Visión endoscópica sobre monitor de la torre Stors observando unión proximal del injerto aórtico.*

### **6.9.- Estudio morfológico**

La presencia de estenosis se evaluó teniendo en cuenta el área de sección trasversal (AST) en el sitio de mayor estenosis del injerto en comparación al AST promedio normal en los animales antes del trasplante, según escala: Normal: AST mayor al 90% normal; Leve: AST entre el 90% y el 70% normal; Moderada: AST entre el 70% y el 30% normal; Severa: ATS menor al 30% normal. El área de sección trasversal se calculó según la siguiente formula:  $ATS = a \div 2 \times b \div 2 \times \pi$  donde “a” es el diámetro trasversal y “b” es el diámetro sagital.

### **6.10.- Estudio Anatomopatológico**

Los segmentos traqueales, así como los injertos fueron colocados en solución de formaldehído al 10% para su preservación. Luego de ser embebidos en parafina, se realizaron secciones de 3- $\mu$ m, se colorearon con hematoxilina y eosina (HE) para su examen microscópico.

El estudio microscópico contempla los siguientes parámetros: Reacción inflamatoria como

respuesta del sistema inmune, características del epitelio, alteraciones del cartílago y comportamiento del material protésico.

### ***6.11.- Estudio estadístico***

Se realizó un análisis descriptivo simple de los datos con el cálculo de la media ( $\bar{x}$ ) como medida de tendencia central, la desviación estandar (SD) y el error estandar de la media (SEM) como medidas de dispersión para las variables Edad, Peso, Tiempo de sobrevida, Tiempo de sobrevida según tipo de tutor, Área de sección transversal normal, Área de sección normal según tipo de tutor, Porcentaje de estenosis y Porcentaje de estenosis según tipo de tutor

El análisis de variables cuantitativas se estableció mediante el Test de Kruskal-Wallis para la Variable Porcentaje de Estenosis según el Tipo de Tutor usado. Se aplicó el Test no paramétrico estimador de Kaplan Meier para la Variable Tiempo de Sobrevida según tipo de Tutor utilizado.

En el análisis de variables cualitativas o categorizadas se estableció mediante el test  $\chi^2$  (chi-cuadrado) o el test exacto de Fisher. Se analizó la independencia de las Variables Complicaciones, Dificultades Respiratorias, Neumonía, Colapso del homoinjerto, Infección, Fístula, Edema de Pulmón y Obstrucción Aguda según el tipo de Tutor utilizado. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de confianza mayor del 95% ( $p < 0,05$ ).

## ***RESULTADOS***

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Análisis general

Desde noviembre del 2007 hasta noviembre del 2010 en la Unidad de Cirugía Experimental de la FAV de la UNRC se realizaron 19 resecciones de un segmento largo de tráquea siendo reemplazada por un homoinjerto con aorta fresco en un modelo ovino, sin irrigación, ni terapia inmunosupresora.

La edad promedio ( $\bar{X}$ ) de las ovejas fue de 132,79 días con un desvío estandar (DE) de 11,60, o sea que en general la edad de los animales estuvo entre  $132,79 \pm 11,60$ . El error estandar (EE), que es una medida de confiabilidad de la media o promedio, fue de 2,66 y el coeficiente de variación (CV), que nos da una idea de la variabilidad de los datos en la muestra fue de 8,73 %. La edad de las ovejas estuvo entre los 110 y 155 días (*Tabla 1*).

*Tabla 1: Edad de las ovejas utilizadas*

Variable	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín.	Máx.
Edad (días)	132,79	11,60	2,66	8,73	110,00	155,00

En la *Tabla 2*, se puede observar que hubo 2 ovejas que cuya edad estuvo entre los 110 y 119 días, 4 ovejas entre los 119 y 128 días, 7 ovejas entre 128 y 137 días, 4 ovejas entre 137 y 146, por último 2 ovejas entre los 146 y 155 días. Esto nos indica que la edad del mayor número de animales estuvo entre los 128 y 137 días.

*Tabla N° 2: Frecuencias absolutas para la variable edad de los animales experimentales*

Intervalo de Clase (Edad; días)	Frecuencias absolutas (Número de ovejas)
[110, 119)	2
[119, 128)	4
[128, 137)	7
[137, 146)	4
[146, 155]	2

El peso promedio ( $\bar{X}$ ) de las ovejas estuvo en 25,15 Kg., el desvío estandar (DE) de la muestra fue 5,41Kg., el error estandar (EE) 1,24 Kg., el coeficiente de variación (CV) 21,53. El peso de las ovejas estuvo entre 17,3 y 37,5 Kg. (Tabla 3)

*Tabla 3: Medidas de resumen para la variable Peso inicial*

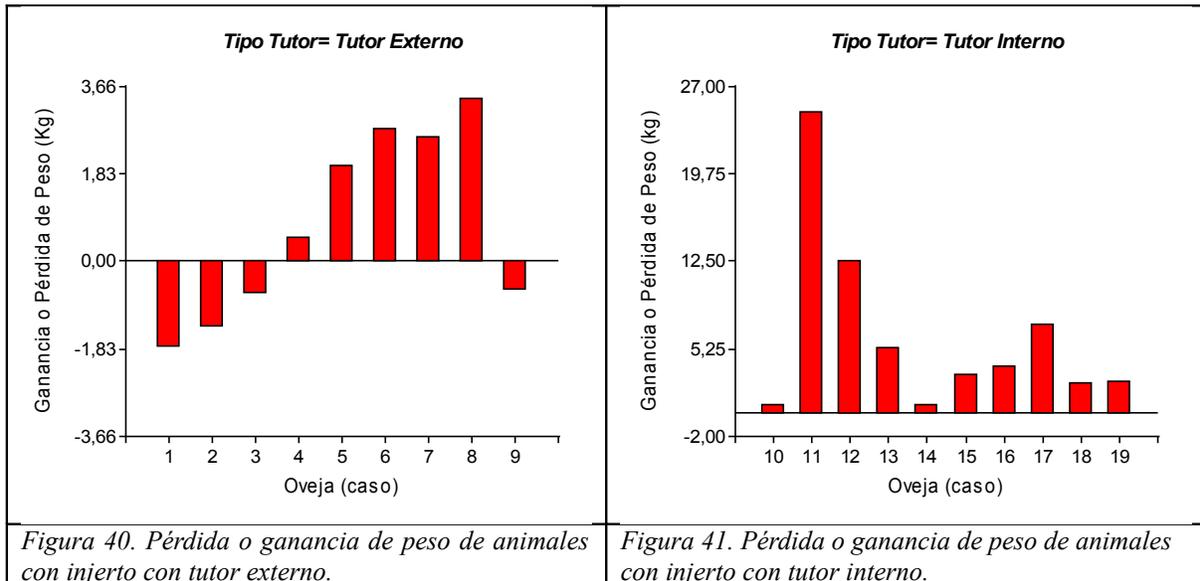
Variable	Media	DE	EE	CV	Mín.	Máx.
Peso (Kg.)	25,15	5,41	1,24	21,53	17,30	37,50

Hubo 4 ovejas que cuyo peso estuvo entre los 17,3 y los 21,3 Kg., 7 ovejas entre 21,3 y 25,4 Kg., 4 ovejas entre 25,4 y 29,4 Kg., 2 ovejas entre 29,4 y 33,5, por último 2 ovejas entre los 33,5 y 37,5 Kg. (Tabla 4).

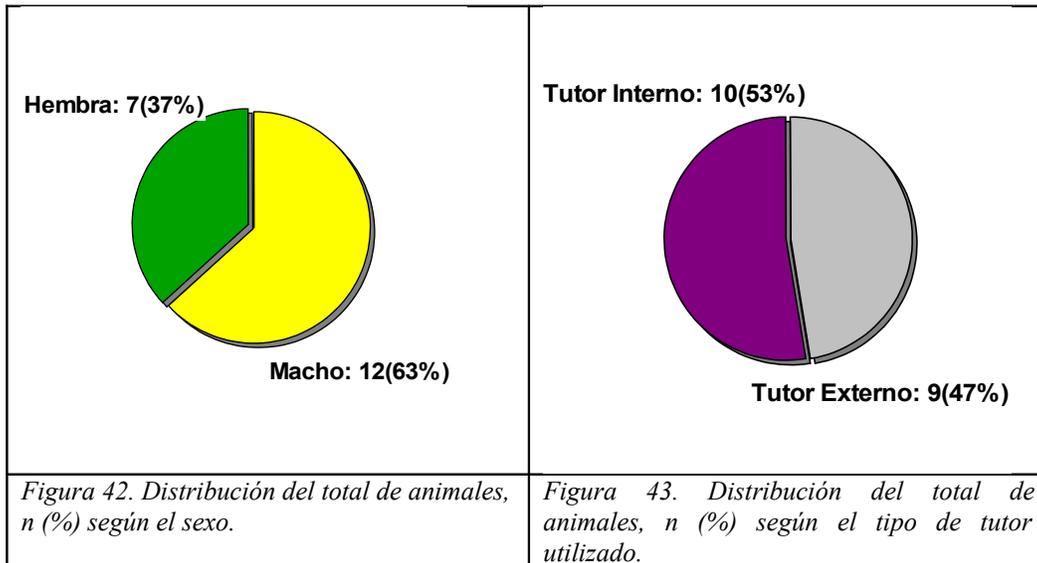
*Tabla 4: Frecuencias absolutas para la variable peso inicial*

Intervalo de Clase (Peso; Kg)	Frecuencias absolutas (Número de ovejas)
[17,3; 21,3)	4
[21,3; 25,4)	7
[25,4; 29,4)	4
[29,4; 33,5)	2
[33,5; 37,5]	2

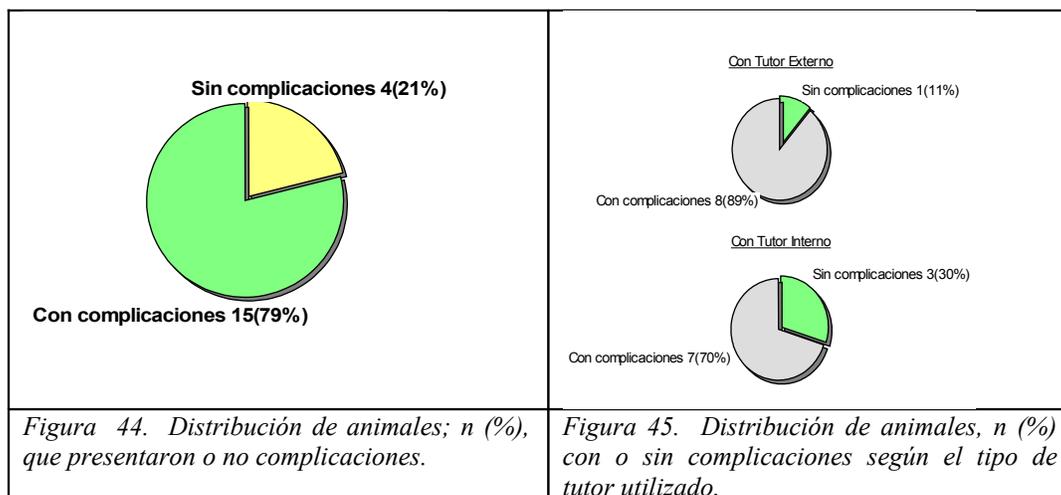
En las *figuras 40 y 41* se analizó la ganancia o pérdida de peso de los animales. Considerando el tipo de tutor, los resultados muestran que todas las ovejas intervenidas tuvieron ganancia de peso cuando el tutor utilizado fue colocado internamente, mientras que en 4/9 o sea en el (44,44%) de los casos hubo pérdida de peso cuando el tutor fue colocado externamente.



El grupo de ovejas utilizado estuvo conformado por 12 (63%) machos y por 7 (37%) hembras y la distribución según el tutor utilizado, 9 (47%) casos con tutor externo y 10 (53%) casos con tutor interno (Figuras 42 y 43).



Se presentaron un total de complicaciones en 15 casos, lo cual representa el 79% de los animales; en 8 casos (89%) cuando se utilizó tutor externo y en 7 ovinos (70%) con tutor interno (Figuras 44 y 45).



El tiempo de sobrevida promedio ( $\bar{X}$ ) fue de 99,53 días, la desviación estandar de la muestra (DE) fue de 153,89 días, el error estandar (EE) en 35,30 días y el coeficiente de variación (CV) 154,62 %. El tiempo de sobrevida estuvo entre 1 y 559 días y la mediana en 30 días. (Tabla 5).

**Tabla 5: Medidas de resumen para la variable Tiempo de sobre vida**

Variable	Media	D.E.	E.E.	CV	Mín	Máx	Mediana
Tiempo de sobrevida (días)	99,53	153,89	35,30	154,62	1,00	559,00	30

Hubo 15 ovejas cuyo tiempo de sobrevida estuvo entre 1 y 141 días (Tabla 6), 1 oveja entre 141 y 280 días, 2 ovejas entre 280 y 420 días y por último 1 oveja entre 420 y 559 días (Tabla 6).

**Tabla 6: Frecuencias absolutas para la variable tiempo de sobrevida en días**

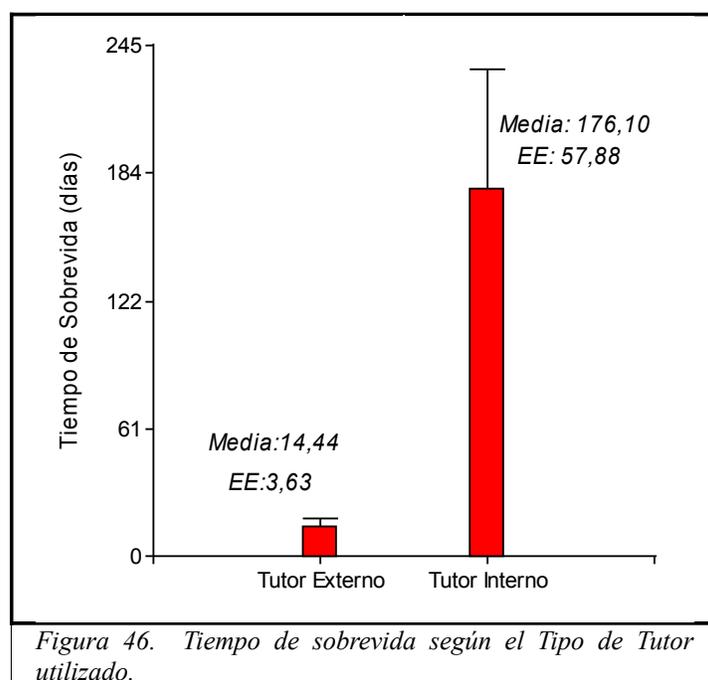
Intervalo de clase (Tiempo de sobrevida; días)	Frecuencias absolutas (Número de ovejas)
[1; 141)	15
[141; 280)	1
[280; 420)	2
[420; 559)	1

Si desglosamos la muestra según la utilización de tutor externo o interno se puede observar que el tiempo de sobrevida promedio ( $\bar{X}$ ) para las ovejas con tutor externo estuvo en 14,44 días, la desviación estandar (DE) 10,88 días, el error estandar (EE) fue 3,63 días y el coeficiente de variación (CV) 75,29 %. Utilizando el tutor interno se observa que el tiempo de sobrevida estuvo entre 1 y 30 días y la mediana en 16 días (Tabla 7).

*Tabla 7: Resumen del tiempo de sobrevida en días según el tipo de tutor*

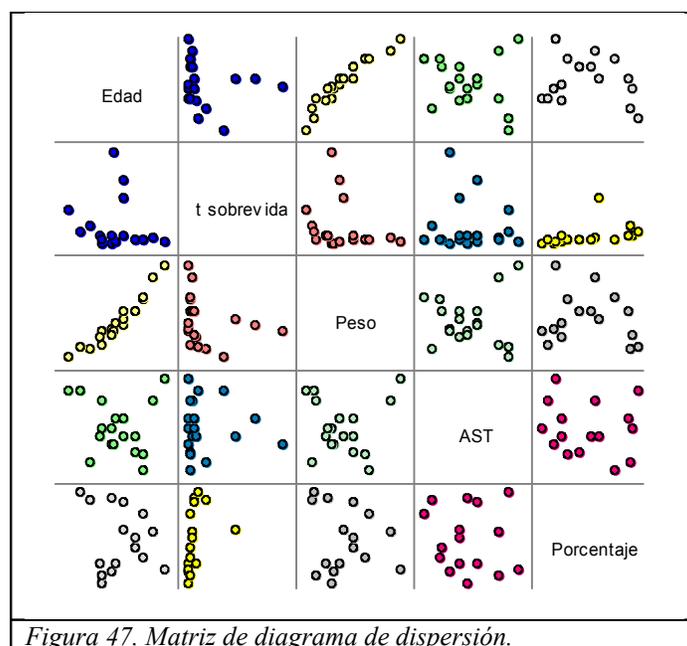
Tutor	Media	DE	EE	CV	Mín.	Máx.	Mediana
Externo	14,44	10,88	3,63	75,29	1,00	30,00	16,00
Interno	176,10	183,04	57,88	103,20	17,00	559,00	86,50

Utilizando el tutor interno (*Tabla 7*) el tiempo de sobrevida estuvo entre 17 y 559 días, el promedio ( $\bar{X}$ ) de sobrevida estuvo en 176,10 días, con una desviación estandar (CV) de 183,04 días, el error estandar (EE) en 57,88 días, un coeficiente de variación (CV) de 103,94 % y la mediana en 86,50 días (*Figura 46*).



## 7.2. Análisis de Correlación

Los diagramas de dispersión permitieron visualizar, en un mismo gráfico, las relaciones entre edad, tiempo de sobrevida, peso, área de sección transversal y porcentaje de estenosis (Figura 47).



Si observamos la Figura 47 y la Tabla 8 vemos que existe una correlación positiva entre las variables edad y peso, tiempo de sobrevida y porcentaje de estenosis y peso y AST, siendo la misma del 96%, 37% y 4% respectivamente.

<i>Tabla 8: Correlación entre edad, tiempo de sobrevida, peso, AST y porcentaje de estenosis</i>					
	Edad	t sobrevida	Peso	AST	Porc. Estenosis
Edad	1,00	0,46	1,7E-10	0,58	0,51
t sobrevida	-0,18	1,00	0,31	0,82	0,16
Peso	0,96	-0,25	1,00	0,88	0,58
AST	0,14	-0,05	0,04	1,00	0,63
Porcentaje de Estenosis	-0,18	0,37	-0,15	-0,13	1,00

### 7.3. Pruebas de $\chi^2$ :

La *tabla 9* muestra los animales que presentaron o no complicaciones dependiendo del tipo de tutor utilizado. Se concluye que no existe relación entre el tipo de tutor utilizado y la presencia de complicaciones ( $p > 0,05$ ). El análisis fue realizado por medio del test de  $\chi^2$ .

*Tabla 9: Frecuencias absolutas de animales con complicaciones según el tipo de tutor utilizado*

Tipo de Tutor \ Complicaciones	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)	$p = 0,5820$
<u>No (-)</u>	1	3	4	
<u>Si (+)</u>	8	7	15	
<u>Total</u>	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

En las *tablas 10 a la 16* se analizaron mediante el test  $\chi^2$  las diferentes complicaciones que se presentaron según el tipo de tutor utilizado y se observó que sólo las infecciones (*Tabla 13*) estaban relacionadas con el tipo de tutor utilizado ( $p = 0,0108$ ) mientras que el resto de las complicaciones (dificultades respiratorias, neumonía, colapso del homoinjerto, fístula, edema de pulmón, obstrucción aguda) fueron independientes del tipo de tutor aplicado.

*Tabla 10: Frecuencias absolutas de animales con dificultades respiratorias según el tipo de tutor utilizado*

Tipo de Tutor \ Dif. respiratorias	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)	$p = 0,3698$
<u>No (-)</u>	4	7	11	
<u>Si (+)</u>	5	3	8	
<u>Total</u>	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

Tabla 11: Frecuencias absolutas de animales con neumonía según el tipo de tutor utilizado

Tipo de Tutor	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)	$p= 0,9999$
Neumonía				
<u>No (-)</u>	8	9	17	
<u>Si (+)</u>	1	1	2	
<u>Total</u>	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

Tabla 12: Frecuencias absolutas de animales con colapso del homoinjerto según el tipo de tutor utilizado

Tipo de Tutor	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)	$p= 0,2105$
Colapso del homoinjerto				
<u>No (-)</u>	7	10	17	
<u>Si (+)</u>	2	0	2	
<u>Total</u>	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

Tabla 13: Frecuencias absolutas de animales con fístula según el tipo de tutor utilizado

Tipo de Tutor	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)	$p= 0,6285$
Fístula				
<u>No (-)</u>	6	8	14	
<u>Si (+)</u>	3	2	5	
<u>Total</u>	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

Tabla 14: Frecuencias absolutas de animales con infección según el tipo de tutor utilizado

Tipo de Tutor	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)	$p= 00108$
Infección				
<u>No (-)</u>	4	10	14	
<u>Si (+)</u>	5	0	5	
<u>Total</u>	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

Tabla 15: Frecuencias absolutas de animales con edema de pulmón según el tipo de tutor utilizado

Tipo de Tutor	Externo (n)	Interno (n)	Total (n)	$p=>0,9999$
Edema de pulmón				
No (-)	9	9	18	
Si (+)	0	1	1	
Total	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

Tabla 16: Frecuencias absolutas de animales con obstrucción aguda según el tipo de tutor utilizado

Tipo de Tutor	Externo (n)	Interno (n)	Total (n)	$p=0,0867$
Obstrucción aguda				
No (-)	9	6	15	
Si (+)	0	4	1	
Total	9	10	19	

El número de animales se expresa como (n)

#### 7.4. Análisis de la varianza con el test de Kruskal-Wallis y el estimador de Kaplan-Meier

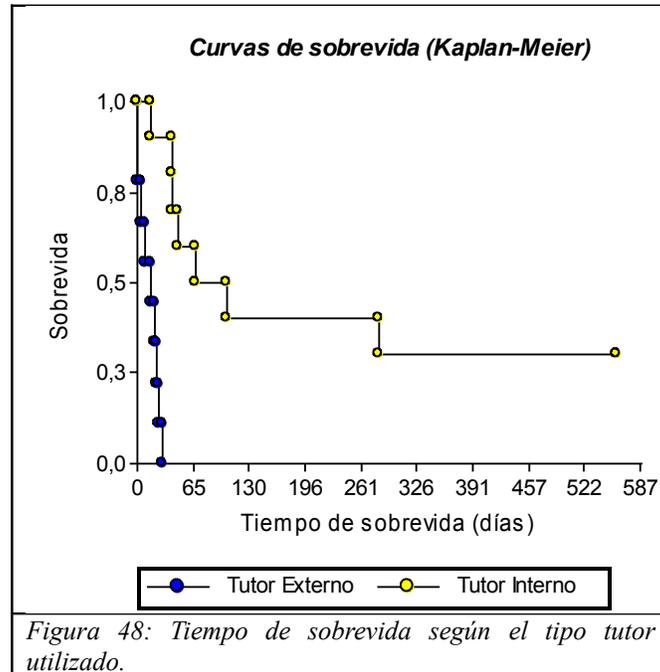
Dado que las variables porcentaje de estenosis y tiempo de sobrevida no se distribuyen normalmente utilizamos el test de Kruskal-Wallis y el de Kaplan Meier respectivamente.

El porcentaje de estenosis (Tabla 17) no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de tutor utilizado ( $p>0,05$ )

Tabla 17: Análisis del porcentaje de estenosis según el tipo de tutor usado

Tipo Tutor	n	Medias	DE	Mediana	H	p
Externo	9	36,56	21,71	31,93	3,24	0,0756
Interno	7	65,99	33,86	86,77		

Para la variable tiempo de sobrevida se aplicó el test no paramétrico de Kaplan-Meier ( $p=0,00280$ ). La *Figura 48* muestra las curvas de sobrevida calculadas según el algoritmo Kaplan y Meier.



El valor  $p=0,00280$  es menor que el nivel de significación de la prueba ( $p<0,05$ ), esto indica que la diferencia de sobrevida entre los animales tratados con tutor externo y los animales con tutor interno es significativa. El grupo de animales con tutor externo presenta una curva de sobrevida que decrece más rápidamente que la de los animales con tutor interno.

### **7.5. Evaluación clínica, complicaciones y supervivencia**

Todos los animales trasplantados sobrevivieron al procedimiento quirúrgico. Todos los animales (n9) con injerto con tutor externo (grupo “A”) murieron dentro de los 30 días (*Tabla 18*). En el examen postmortem se hallaron complicaciones de la reconstrucción de la tráquea como colapso del injerto, fistula de la anastomosis, infección, acompañado de dificultad respiratoria por la estenosis del injerto que determinaron las causas de los óbitos.

En el grupo “B” con tutor interno, excepto 1 animal que murió a los 17 días del homoinjerto, el resto del grupo sobrevivió más de 30 días del procedimiento; 2 ovinos murieron por fistula en la anastomosis del injerto; 2 animales murieron por obstrucción y asfixia; 3 ovinos fueron sacrificados por su estado clínico y 3 animales sobrevivieron alcanzando uno de ellos los 559 días sin complicaciones (*Tabla 19*).

Entre las 9 ovejas del Grupo “A” con tutor externo, 3 animales murieron dentro de los primeros 10 días, 1 dentro de los 20 días y los 5 restantes entre los 20 y 30 días.

De las 10 ovejas del Grupo “B” 4 murieron a los 17, 41, 47 y 69 días, 3 animales fueron sacrificados a los 40, 104 y 283 días. El ovino sacrificado a los 104 días, sufrió un cuadro de dificultad respiratoria aguda, al ser víctima de un golpe dado por otra oveja en la región cervical. El resto vive hasta la fecha de la presentación de este trabajo alcanzando los 208, 393 y 559 días.

Tabla 18: Homoinjerto con tutor externo (Grupo “A”)

Oveja	Supervivencia (días)	Causa de muerte	AST normal (mm <sup>2</sup> )	AST Patológica (mm <sup>2</sup> )	Estenosis (%)	Grado de estenosis Estado del injerto
1	1	Postop inmediato	17,66	16,48	7,21	Normal
2	1	Asfixia	15,31	14,29	19,27	Leve
3	5	Fístula - Sepsis	18,84	13,27	25,28	Leve
4	16	Fístula - Sepsis	14,29	10,36	41,67	Moderada
5	22	Fístula - Sepsis	14,13	12,09	31,69	Moderada
6	30	Neumonía	21,35	7,77	56,65	Moderada
7	20	Asfixia	12,09	4,40	75,23	Severa
8	26	Fístula - Sepsis	16,48	8,48	52,26	Moderada
9	9	Fístula - Sepsis	24,02	14,29	19,54	Leve

El promedio normal del área de sección trasversal (AST) es: 17,76 mm<sup>2</sup>

Los animales con tutor externo (grupo “A”; n=9) tuvieron complicaciones postoperatorias. Dos animales murieron durante las primeras 24 horas de realizar el procedimiento, la primera al no recuperarse de la anestesia y la otra oveja por colapso agudo de la vía aérea por desprendimiento del tutor externo. Cinco ovejas murieron a los 5, 9, 16, 22 y 26 días por la formación de fístula de las anastomosis, con infección posterior, sepsis y obstrucción. Un animal falleció a los 20 días del postoperatorio por asfixia debido al colapso del homoinjerto aórtico debido a la necrosis con estenosis severa. Finalmente una oveja sobrevivió 30 días muriendo por una Neumonía a Pasteurella, presentando una estenosis moderada del injerto. Los animales presentaron estenosis normal en 1 caso (11,11%), estenosis leve en 3 casos (33,33%), moderada en 4 casos (44,44%) y 1 caso presentó estenosis severa (11,11%).

*Tabla 19: Homoinjerto con tutor interno (Grupo “B”)*

Oveja	Supervivencia (días)	Causa de muerte	AST normal (mm <sup>2</sup> )	AST Patológica (mm <sup>2</sup> )	Estenosis (%)	Grado de estenosis Estado del injerto
10	47	Fístula	16,48	13,27	25,28	Leve
11	559		15,31			
12	393		18,84			
13	104	Sacrificado	13,18	1,88	89,42	Severa
14	17	Fístula	21,35	15,30	13,85	Leve
15	40	Sacrificado	17,58	1,64	90,77	Severa
16	68	Obstrucción Aguda	22,61	0,78	95,61	Severa
17	283	Sacrificado	16,48	7,06	60,25	Moderada
18	208		22,61			
19	41	Obstrucción Aguda	18,84	2,35	86,77	Severa

*El promedio normal del área de sección trasversal (AST) es: 17,76 mm<sup>2</sup>*

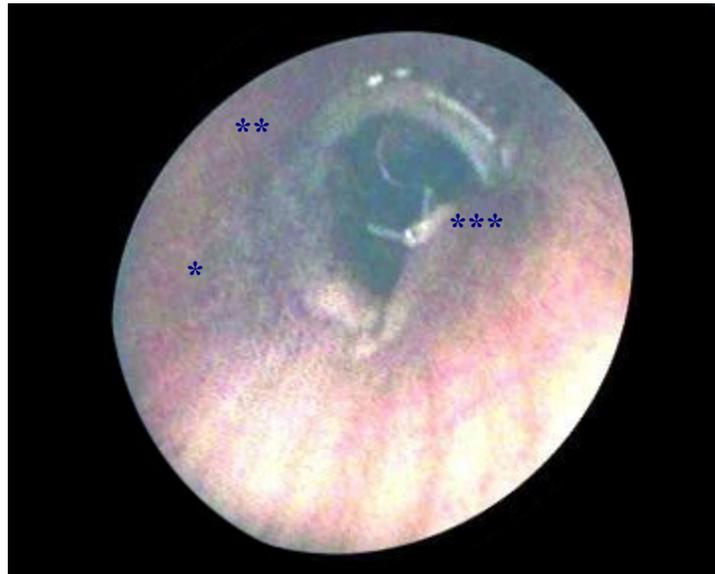
A todos los animales se realizó la necropsia para investigaciones histológicas.

En el Grupo “B” (n=10) con tutor interno, presentaron estenosis leve en dos casos (29%), estenosis moderada 1 caso (14%) y estenosis severa en 4 casos (57%). Dos ovinos murieron a los 17 y 47 días del postoperatorio por presentar fístula de la anastomosis distal con neumonía asociado al primero de ellos. Dos ovejas con una supervivencia postoperatoria de 41 y 69 días fallecieron por obstrucción del injerto, en el primer caso con una estenosis severa del 86,77% y en el segundo caso la obstrucción fue similar con una estenosis del 95,61% con la presencia de un hematoma en región cervical a nivel de la anastomosis distal. Tres animales de este grupo fueron sacrificados a los 40, 104 y 283 días de supervivencia. La dificultad respiratoria aguda en el ovino con una supervivencia de 40

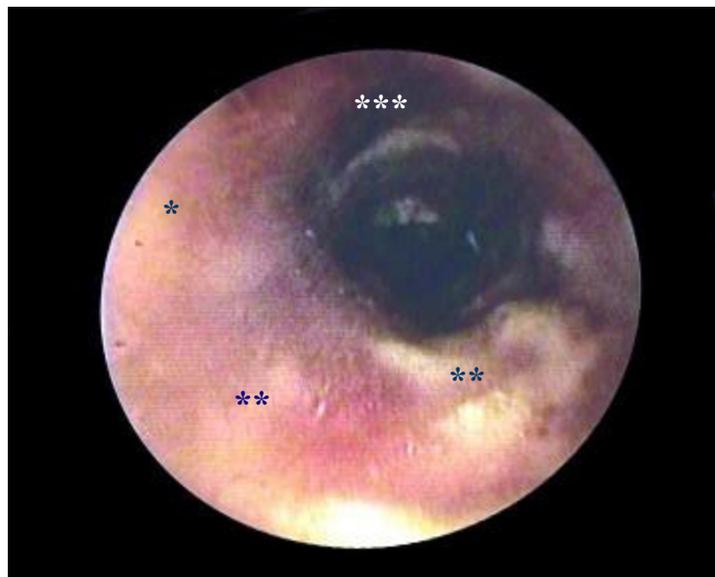
días motivó su sacrificio observando una severa obstrucción con una estenosis del 90,77 %. En exámenes posteriores se demostró además la presencia de edema pulmonar. Una oveja que no presentaba signos de complicación alguna hasta los 104 días de sobrevida, sufrió un traumatismo cervical provocado por un “topetazo” de otra oveja sobreviviente, provocándole dificultad respiratoria aguda, por lo que se decidió su sacrificio. Se encontró hematoma cervical y coágulos dentro de la luz del injerto que provocó obstrucción aguda, pero no se demostró lesión que estreche la luz de la neotráquea. La oveja restante con una sobrevida de 283 días, sin signos de dificultad respiratoria previa, fue sacrificada al ser encontrada en un control de rutina en estado de agonía con signos de obstrucción de la neotráquea a nivel de la anastomosis proximal. Del total de 10 ovejas del grupo “B” tres ovejas permanecen con una sobrevida de 208, 393 y 559 días. El estado clínico y el estudio endoscópico no mostraron fuga aérea, ruptura del injerto, con estenosis normal a leve. Es de destacar que la oveja hembra que sobrevive 393 días fue preñada postrasplante y cursó su preñez sin descompensación alguna y con buena ventilación. Se realizaron controles clínicos y ecográficos que demostraron la normal evolución de su preñez como del homoinjerto. Fue intención de este doctorando llevar a término los 5 meses que dura la preñez de los ovinos habiendo evaluado la oportunidad de realizar cesárea, situación que no fue necesaria ya que espontáneamente al cumplir el sexto mes de trasplantada se realizó el parto sin complicaciones tanto para la oveja madre como el corderito.

### **7.6. Control Endoscópico**

El control de la evolución de los injertos se realizó en todos los animales mediante el control endoscópico a los 30, 90, 180, 360 y 540 días mediante Video broncofibroscopia con un equipo Olympus. Todos los procedimientos endoscópicos se realizaron mediante sedo-analgesia con Ketamina 5mg/Kg y Salacina al 2% 0,5cc IM, ventilación espontánea con apoyo de O<sub>2</sub> al 100 %; En el ovino de mayor sobrevivencia del grupo “B” (animal nº 11) cuya supervivencia supera los 559 días, en su primer control endoscópico a los 30 días se observó la permeabilidad de la luz de la neotráquea, presentando una leve disminución de su calibre en forma irregular (*Figura 49*) en forma de “empedrado” donde el tutor de PP fue cubierto parcialmente por tejido de reparación muy congestivo, fragmentos adheridos de la aorta necrosada (*Figura 50*), con focos de granuloma sobre las líneas de sutura, tanto de la anastomosis proximal, y aún más pronunciado en la distal (*Figura 51 - 53*). Como en todos los animales el examen endoscópico se completó con la observación de la tráquea nativa distal, la presencia del nacimiento del bronquio accesorio (*Figura 54*) a nivel de la tráquea distal supracarinal; finalmente la carina (*Figura 55*) y resto del árbol bronquial se observaron dentro de parámetros normales. Posteriormente el control del animal se realizó a los 3 meses observando la viabilidad de la luz de la neotráquea, con una disminución del proceso inflamatorio observado anteriormente; la reacción granulomatosa de las anastomosis disminuyó ostensiblemente.



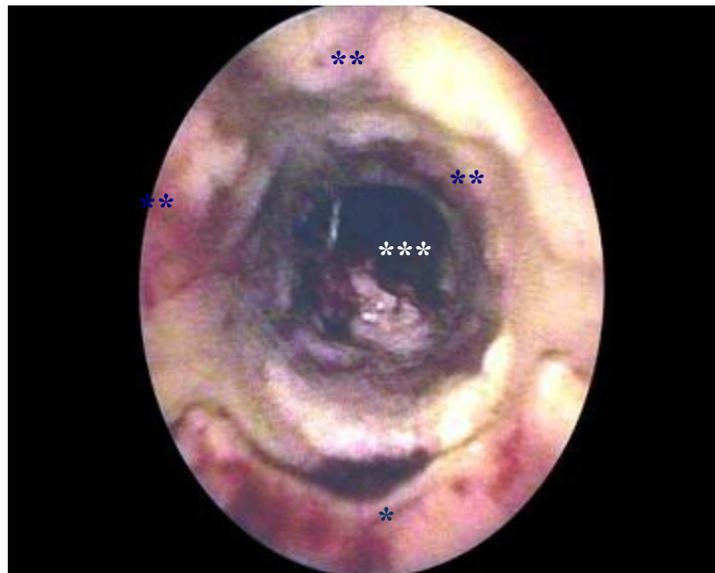
*Fig. 49: Broncofibroscopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra la unión traqueo-aórtica proximal (\*); el tutor de PP con ligera rotación a la derecha (\*\*), granuloma posterior (\*\*\*). La luz del injerto se mantiene permeable*



*Fig.50: Broncofibroscopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra la región proximal del injerto (\*); Tapizado de reparación congestiva con focos de necrosis (\*\*). Se observan anillos del tutor de PP (\*\*\*), con la luz del injerto permeable.*



*Fig.51: Broncofibroscoopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra granulomas de la unión traqueo-aórtica proximal (\*); Restos de fibras de PP (\*\*). La luz de todo el trayecto del injerto se mantiene permeable (\*\*\*)*.



*Fig. 52: Broncofibroscoopia de la región media del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra tejido de reparación congestivo (\*), focos de necrosis aórtica (\*\*) con granuloma distal (\*\*\*) que obstruye parcialmente la luz de la neotráquea.*



*Fig. 53: Broncofibroscopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra granuloma posterior (\*) de la unión distal de la tráquea con aorta.*



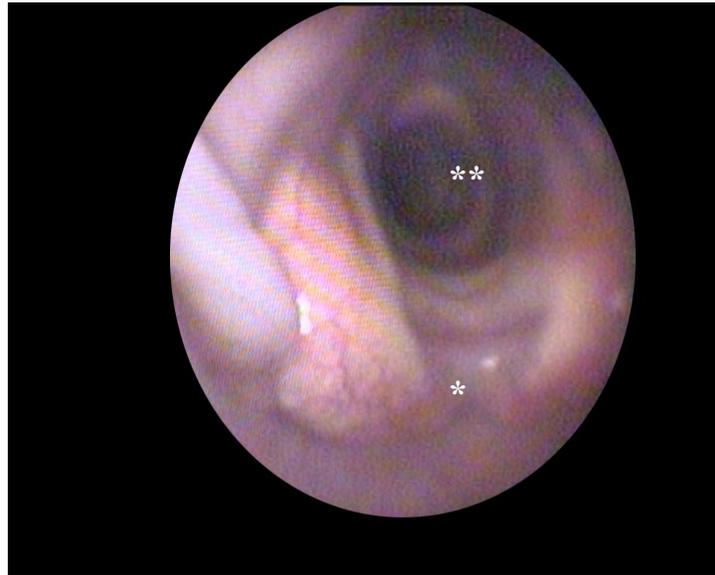
*Fig. 54: Broncofibroscopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra el nacimiento del bronquio accesorio (\*) ubicado en la región postero – lateral derecha a nivel supracarinal de la tráquea distal.*



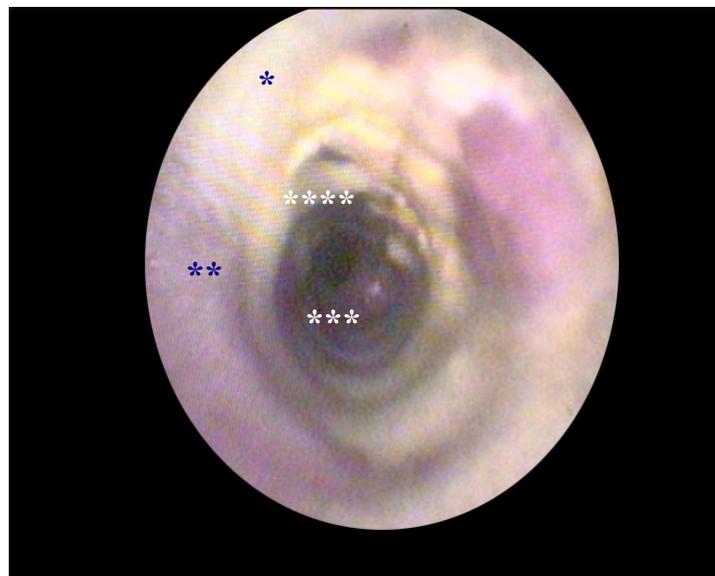
*Fig. 55: Broncofibroscopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 30 días post – injerto. Se muestra la carina (\*) y el nacimiento de los bronquios fuentes derecho (\*\*) e izquierdo (\*\*\*) normales.*

A los 180 días el tejido de reparación cubrió parcialmente el tutor de PP, a excepción de la unión proximal y distal donde se observó parte del material. Desaparecieron por completo los granulomas observados en controles anteriores. La luz permaneció permeable con ligero grado de estenosis inflamatorio. El control endoscópico realizado al año de trasplantado mostró la glotis y región subglótica normal (*Figura 56*); un conducto permeable con secreciones mucosas en su interior con la visualización de los anillos de PP simulando los anillos de la tráquea nativa con persistencia de una moderada estenosis distal (*Figura 57*). Luego de lavado y aspiración de las secreciones la imagen endoscópica de la neotráquea mostró un conducto permeable completamente tapizado por un nuevo tejido de difícil diferenciación del revestimiento respiratorio del ovino receptor (*Figura 58*).

Finalmente la observación del tercio distal de la neotráquea a nivel de la anastomosis la presencia de estenosis moderada, irregular que permite el paso del endoscopio y no compromete la ventilación (*Figura 59*).



*Fig. 56: Broncofibroscope de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 180 días post – injerto. Se muestra la glotis (\*) y región subglótica (\*\*)* normal.



*Fig. 57: Broncofibroscope de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 360 días post – injerto. Se muestra restos de secreciones (\*) del tercio proximal de la neotráquea. Se observan los anillos de PP (\*\*) simulando los anillos cartilagosos de la tráquea. La luz de todo el trayecto del injerto se mantiene permeable (\*\*\*) con la presencia de estenosis (\*\*\*\*) a nivel de la unión traqueo – aórtica distal.*

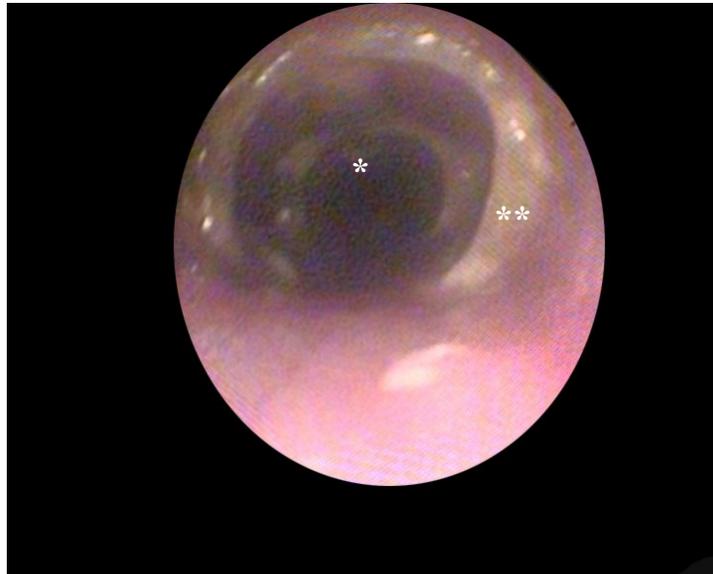


*Fig. 58: Broncofibroscopia de la región medial del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 360 días post – injerto. Se muestra todo el trayecto de la neotráquea tapizada por un nuevo tejido que se asemeja al tejido respiratorio (\*). Se observa estenosis moderada (\*\*\*) de la región distal con permeabilidad disminuida de la luz de la neotráquea.*



*Fig. 59: Broncofibroscopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 11 a los 360 días post – injerto. Se muestra estenosis moderada (\*) a nivel de la anastomosis distal entre la neotráquea y la tráquea.*

El ovino nº 12 con una supervivencia de 393 días fue endoscopiado a los 30, 90, 180 y 360 días. La observación al mes de trasplantado no difiere de lo encontrado en la oveja nº 11 con un proceso inflamatorio irregular de aspecto de “empedrado” con el tutor de PP expuesto cubierto escasamente por tejido de reparación muy congestivo. El injerto aórtico se mostró fragmentado y necrosado con focos de granulomas sobre los extremos. A los 90 días el trayecto se mostró homogéneo y permeable tapizado por un nuevo tejido con escasos restos de aorta necrosada (*Figura 60*).



*Fig. 60: Broncofibroscopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal nº 12 a los 90 días post – injerto. Se muestra el trayecto de la neotráquea homogéneo y permeable, tapizado por un nuevo tejido (\*). Se observa los anillos de PP con algunos restos de aorta necrosada (\*\*).*

En posición medial de la neotráquea se observó la uniformidad del trayecto visualizado al final del trayecto una leve estenosis posterior (*Figura 61*). Sobre la anastomosis distal se observó un proceso estenótico irregular a predominio posterior que permitió ser franqueado por el endoscopio lo que permite una ventilación normal (*Figura 62*).



*Fig. 61: Broncofibroscoopia de la región medial del injerto con tutor interno en el animal n° 12 a los 90 días post – injerto. Se muestra el trayecto de la neotráquea con conservación de la luz (\*). Se observa los anillos de PP estable con algunos restos de aorta necrosada (\*\*). A nivel distal se muestra estenosado (\*\*\*)*.



*Fig. 62: Broncofibroscoopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 12 a los 90 días post – injerto. Se muestra estenosis leve irregular (\*) sobre la anastomosis distal de la neotráquea. Se observa el último anillo del tutor interno de PP (\*\*).*

El examen endoscópico a los 30 días del ovino identificado como n° 17 mostró todo el trayecto de la neotráquea permeable y en forma regular con restos de aorta necrosada adherida al tejido de reparación de aspecto saludable. El tutor de PP se observó en su lugar sin rotación, ni migración. (*Figura 63 - 65*).



*Fig. 63: Broncofibroscoopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 17 a los 30 días post – injerto. Se muestra la desaparición casi completa del injerto aórtico (\*). Se observa los anillos de PP (\*\*). La luz de la neotráquea se encuentra con regular permeabilidad (\*\*\*)*



*Fig. 64: Broncofibroscoopia de la región media del injerto con tutor interno en el animal n° 17 a los 30 días post – injerto. Se muestra restos de aorta necrosada (\*). Se observa la neotráquea tapizada por un nuevo tejido de reparación (\*\*).*



*Fig. 65: Broncofibroscopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 17 a los 30 días post – injerto. Se muestra restos de aorta necrosada (\*). La neotráquea tapizada por tejido de reparación (\*\*). Se observa a nivel de la unión distal del injerto estenosis elíptica (\*\*\*)*.

La oveja n° 18 mostró a los 30 días de su estudio endoscópico imágenes similares a la precedentemente examinada, con la luz del injerto permeable, sin modificación de la ubicación del tutor de PP, restos de aorta necrosada y una cobertura del tejido de reparación reemplazando a lo que fue la arteria aorta utilizada, como reemplazo de un segmento parcial de la tráquea, sirviendo como intermediario al crecimiento subyacente del tejido de reparación (*Figura 66 - 68*).



*Fig. 66: Broncofibroscoopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 18 a los 30 días post – injerto. Se muestra el primer anillo del tutor de PP (\*) de la anastomosis proximal tráqueo – aórtica. Se observa pequeño granuloma (\*\*) en la cara posterior de la traquea nativa. La luz del injerto se encuentra permeable (\*\*\*)*



*Fig. 67: Broncofibroscoopia de la región central del injerto con tutor interno en el animal n° 18 a los 30 días post – injerto. Se muestra el injerto tapizado de tejido de reparación uniforme (\*). Se observa distalmente estenosis leve (\*\*).*

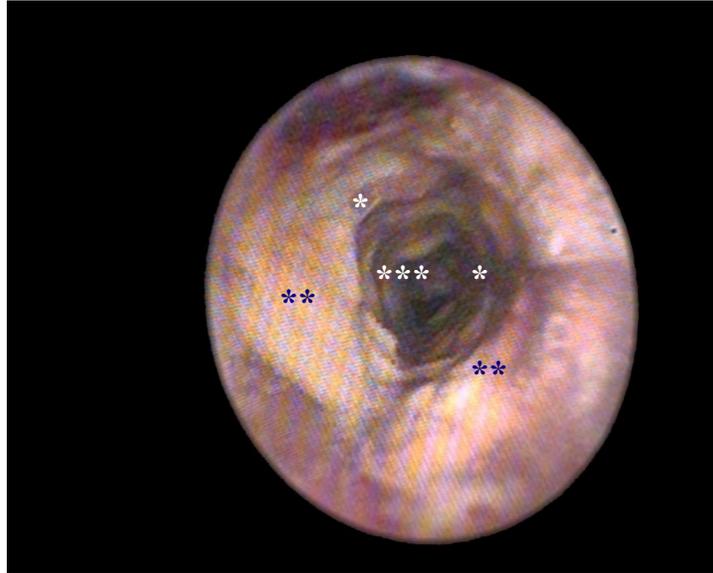


*Fig. 68: Broncofibroscoopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 18 a los 30 días post – injerto. Se muestra focos de necrosis aórtica (\*). Se observa leve estenosis (\*\*) a nivel de la unión distal del injerto con la tráquea nativa (\*\*\*).*

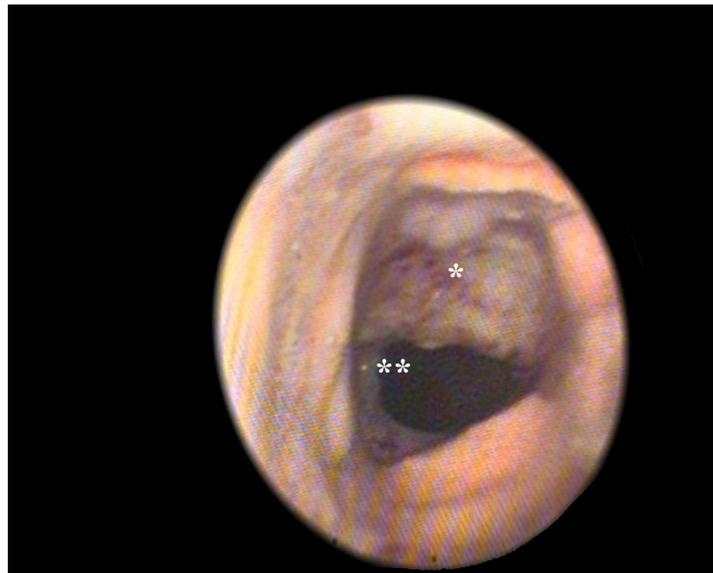
A los 120 días el animal de experimentación n°18 fue nuevamente examinado. Se observó una neotráquea irregular, permeable, con abundantes restos de tejido necrótico y secreciones mucosas (*Figura 69*).

Sobre la anastomosis distal se observó lesión granulomatosa a modo de cortina que pende desde la cara anterior y provoca obstrucción parcial de la luz (*Figura 70*). La misma lesión luego de aspirar parcialmente la fibrina que la recubre (*Figura 71*).

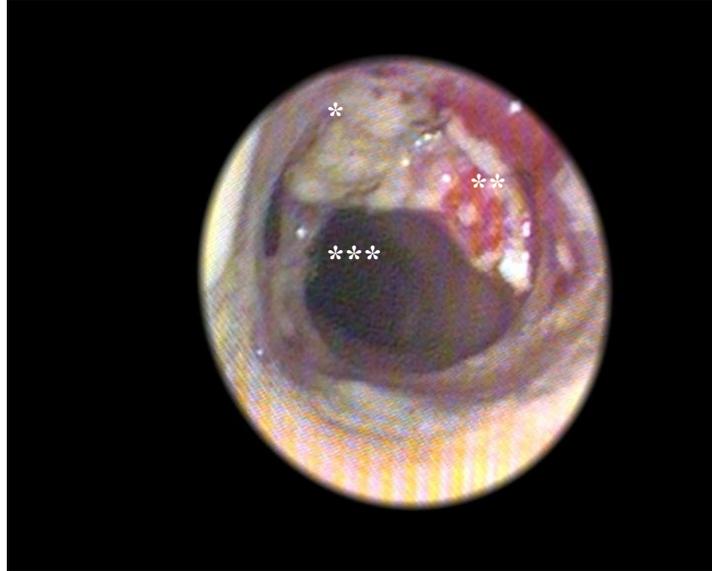
Se documentó la tráquea distal del receptor observando el opérculo del bronquio accesorio (*Figura 72*) y la bifurcación carinal con sus bronquios fuente derecha e izquierda (*Figura 73*)



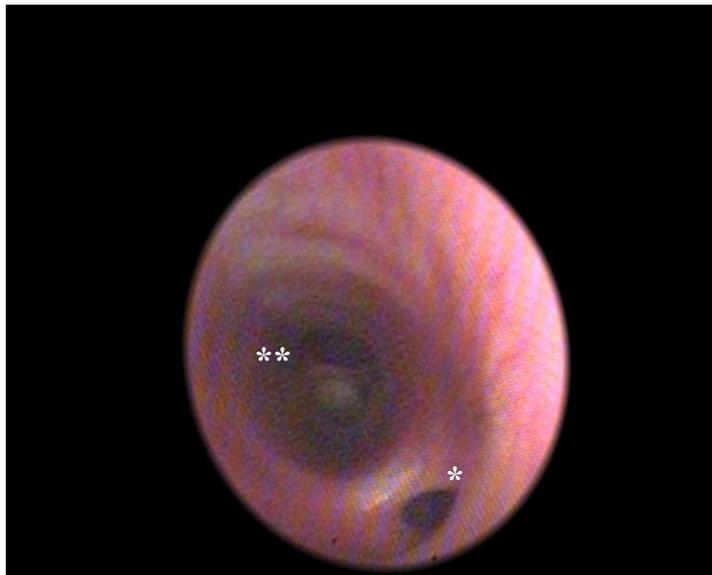
*Fig. 69: Broncofibrosopia de la región proximal del injerto con tutor interno en el animal n° 18 a los 120 días post – injerto. Se muestra la neotráquea en forma irregular (\*) con restos de aorta necrosada y secreciones mucosas (\*\*). La luz del injerto se encuentra permeable (\*\*\*)*.



*Fig. 70: Broncofibrosopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 18 a los 120 días post – injerto. Se muestra granuloma irregular (\*) en la cara anterior de la unión distal de la neotráquea. Se observa obstrucción parcial de la luz del injerto (\*\*).*



*Fig. 71: Broncofibroscopia de la región distal del injerto con tutor interno en el animal n° 18 a los 120 días post – injerto. Se muestra granuloma irregular (\*) en la cara anterior de la unión distal de la neotráquea luego de aspirar parcialmente el tejido fibrinoso que lo cubre (\*\*). Se observa obstrucción parcial de la luz del injerto (\*\*\*).*



*Fig. 72: Broncofibroscopia de la región distal de la tráquea nativa en el animal n° 18 a los 120 días post – injerto. Se observa el opérculo del bronquio accesorio conservado (\*) antes de la bifurcación carinal (\*\*).*



*Fig. 73: Broncofibroscoopia de la región distal de la tráquea nativa en el animal n° 18 a los 120 días post – injerto. Se muestra la carina (\*) y el nacimiento de los bronquios fuentes derecho (\*\*) e izquierdo (\*\*\*) normales.*

### **7.7. Estudios morfológicos de los injertos**

El valor promedio normal ( $\bar{X}$ ) del Área de Sección trasversal (AST) hallado en el homoinjerto aórtico de las ovejas previo a la transferencia fue de 17.76 mm<sup>2</sup>. La desviación estandar (DE) estuvo en 3,42mm<sup>2</sup>, el error estandar (EE) en 0,79 mm<sup>2</sup> el coeficiente de variación (CV) en 19,27 %, el valor de la mediana en 17,58 mm<sup>2</sup>. El área de sección trasversal normal estuvo entre un mínimo de 12,09 mm<sup>2</sup> y un máximo de 24,02 mm<sup>2</sup> (Tabla 20).

**Tabla 20: Medidas de resumen de la variable Área de Sección trasversal de la aorta normal previo al trasplante**

Variable	n°	Media	D.E.	E.E.	CV	Min	Máx	Mediana
AST normal	19	17,76	3,42	0,79	19,27	12,09	24,02	17,58

Las frecuencias absolutas para el área de sección trasversal de la aorta normal previa al trasplante estuvieron entre 12,1mm<sup>2</sup> y 14,1mm<sup>2</sup> en 2 casos; 14,1mm<sup>2</sup> y 16,1 mm<sup>2</sup> 4 casos; entre 16,1mm<sup>2</sup> y 18,1mm<sup>2</sup> 5 casos; 18,1mm<sup>2</sup> y 20,0 mm<sup>2</sup> 3 casos; entre 20,0 mm<sup>2</sup> y 22,0 mm<sup>2</sup> 2 casos, finalmente entre 22,0 mm<sup>2</sup> y 24,0 mm<sup>2</sup> 3 casos (Tabla 21).

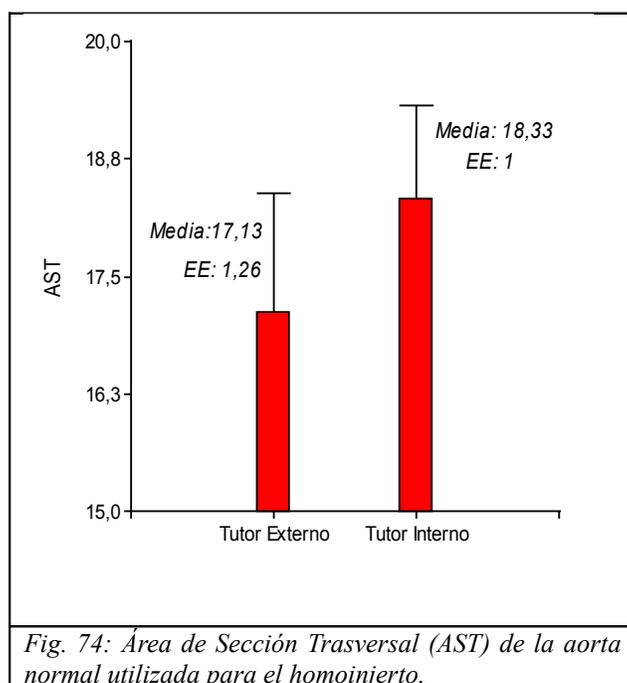
**Tabla 21: Frecuencias absolutas para la variable AST de la aorta normal previo al trasplante de todos los animales experimentales**

Intervalo de Clase (mm <sup>2</sup> )	Frecuencias absolutas (número de ovejas)
[12,1; 14,1)	2
[14,1; 16,1)	4
[16,1; 18,1)	5
[18,1; 20,0)	3
[20,0; 22,0)	2
[22,0; 24,0]	3

Los valores registrados del AST normal de los homoinjertos según el tipo de tutor utilizado fueron los siguientes: El valor promedio normal ( $\bar{X}$ ) 17,13 mm<sup>2</sup>, E.E. 1,26 mm<sup>2</sup> el coeficiente de variación en 22,10 %, el valor de la mediana en 16,48 mm<sup>2</sup>. El área de sección transversal normal estuvo entre un mínimo de 12,09 mm<sup>2</sup> y un máximo de 24,02 mm<sup>2</sup> cuando se utilizó tutor externo (Tabla 22), mientras que los valores encontrados cuando el tutor utilizado fue interno fueron un valor promedio normal ( $\bar{X}$ ) 18,33 mm<sup>2</sup>, E.E. 1,00 mm<sup>2</sup> el coeficiente de variación en 17,19 %, el valor de la mediana en 18,21 mm<sup>2</sup>. El área de sección transversal normal estuvo entre un mínimo de 13,18 mm<sup>2</sup> y un máximo de 22,61 mm<sup>2</sup> (Figura 74).

Tabla 22: Medidas de resumen de la variable Área de Sección Normal de la aorta según el tipo de tutor utilizado

Variable	Tutor	Media	E.E.	CV.	Min	Máx	Mediana
AST	Externo	17,13	1,26	22,10	12,09	24,02	16,48
AST	Interno	18,33	1,00	17,19	13,18	22,61	18,21



Tomando como referencia el promedio normal (17,76 mm<sup>2</sup>) del AST normal de los homoinjertos comparando este valor con los AST patológicos para evaluar el porcentaje de estenosis, se encontraron los siguientes resultados:

Una media ( $\bar{X}$ ) de 49,44%, una desviación estandar de 30,62% el error estandar de 7,65%, el coeficiente de variación de 61,94%, una mediana de 46,97%, un mínimo de 7,21% y máximo de 95,61% (Tabla 23).

*Tabla 23: Medidas de resumen de la variable porcentaje de estenosis*

Variable	Media	DE	EE	CV	Mín.	Máy.	Mediana
Porcentaje de estenosis	49,44	30,62	7,65	61,94	7,21	95,61	46,97

Las frecuencias absolutas para la variable porcentaje de estenosis (Tabla 24) tuvo 4 casos entre 7,21% y 24,89%, 4 casos entre 24,89% y 42,57%, 3 casos entre 42,57% y 60,25%, 1 caso entre 60,25% y 77,93% y 4 casos entre 77,93% y 95,61% (Figura 80).

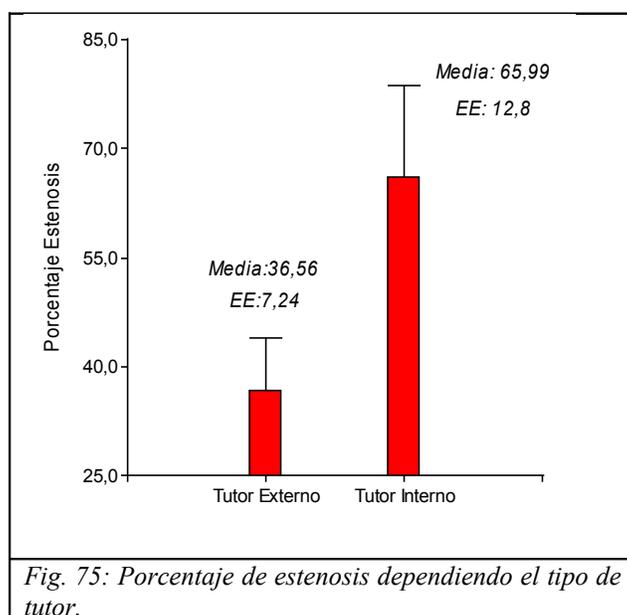
*Tabla 24: Frecuencias absolutas para la variable Porcentaje de Estenosis*

Intervalo de Clase (Estenosis %)	Frecuencias absolutas (Número de ovejas)
[7,21; 24,89)	4
[24,89; 42,57)	4
[42,57; 60,25)	3
[60,25; 77,93)	1
[77,93; 95,61]	4

Tomando como referencia el promedio normal (17,76 mm<sup>2</sup>) del AST de los homoinjertos según el tipo de tutor utilizado y comparando este valor con los AST patológicos para evaluar el porcentaje de estenosis, se encontraron los siguientes resultados: Tutor externo: Una Media ( $\bar{X}$ ) de 36,56%, un Error Estandar (EE) de 7,24%, un Coeficiente de Variación (CV) de 59,38%, una Mediana (M) de 31,93%. Los porcentajes de estenosis utilizando tutor externo estuvieron entre un Mínimo de 7,21% y un Máximo de 75,23% (Tabla 26). Tutor Interno: Una Media ( $\bar{X}$ ) de 65,99%, un Error Estandar (EE) de 12,80, un Coeficiente de Variación 51,32%, una Mediana (M) de 86,77%. Los porcentajes de estenosis utilizando tutor interno estuvieron entre 13,85 y 95,61% (Figura 75).

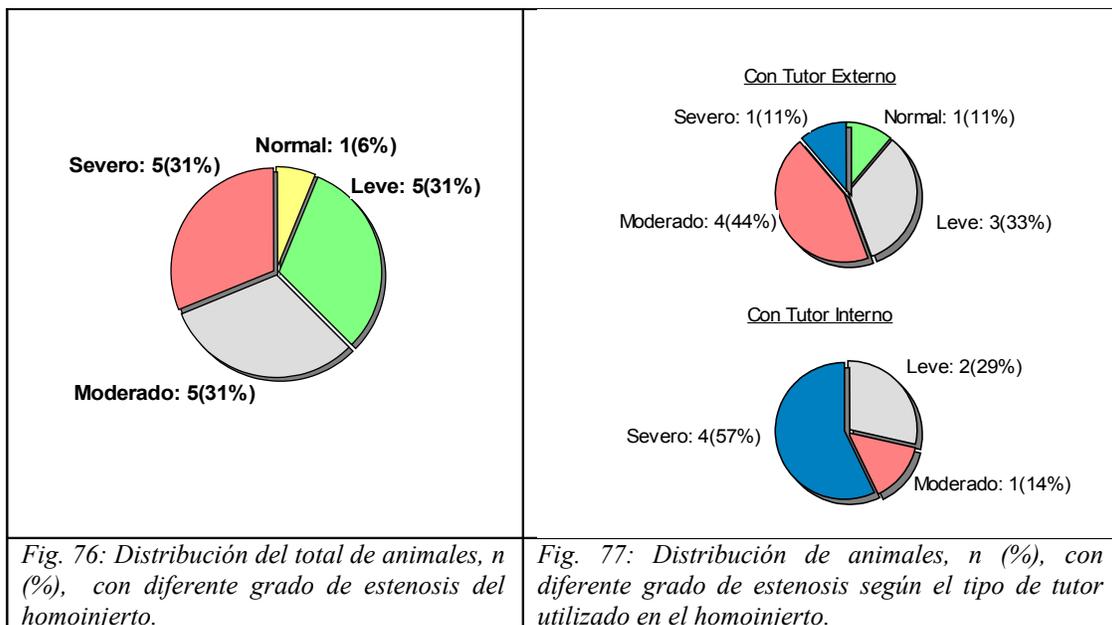
**Tabla 25: Resumen del porcentaje de estenosis según el tipo de tutor utilizado**

Tutor	Variable	Media	EE	CV	Mín.	Máx.	Mediana
Externo	% Estenosis	36,56	7,24	59,38	7,21	75,23	31,93
Interno	% Estenosis	65,99	12,80	51,32	13,85	95,61	86,77



Las medidas de resumen encontradas según el grado de estenosis fueron: Normal 1 caso (6%), Leve en 5 casos (31%), moderado 5 casos (31%) y severa 5 casos (31%).

Según el tipo de tutor utilizado se encontraron los siguientes resultados: Tutor externo: Normal 1 caso (11%), Leve 3 casos (33%), moderado 4 casos (44%) y severo 1 caso (11%). Tutor interno: Leve 2 casos (29%), moderado 1 (14%) y severo 4 casos (57%) (Figuras 76, 77).



En la tabla 26 se muestra si el grado de estenosis depende del tipo de tutor utilizado. Como el valor de  $p > 0,05$  se concluye que no existe relación entre el grado de estenosis y el tipo de tutor utilizado. El análisis se realizó por medio del test de  $\chi^2$

*Tabla 26: Frecuencias absolutas de animales con grado de estenosis según el tipo de tutor utilizado*

Tipo de Tutor \ Grado de estenosis	<u>Externo</u> (n)	<u>Interno</u> (n)	<u>Total</u> (n)
<u>Normal</u>	1	0	1
<u>Leve</u>	3	2	5
<u>Moderado</u>	4	1	5
<u>Severo</u>	1	4	5
<u>Total</u>	9	7	16

*p= 0,2016*

### **7. 8. Hallazgos histológicos**

La macroscopia confirmó la presencia de fistula de la anastomosis distal con infección y estenosis de leve a severa en la mayoría de los especímenes del Grupo “A” con tutor externo. La distancia entre la anastomosis proximal y distal mostró una contracción longitudinal de 1,03 cm de promedio (rango 0,10 a 1,50 cm), tanto para el grupo “A” como el “B”. Microscópicamente la presencia de reacción inflamatoria a predominio linfocitario, con desaparición de la íntima, necrosis de la media y la presencia de tejido de neovascularización fueron los hallazgos en la mayoría de los animales del grupo “A”. Los hallazgos histológicos encontrados en los animales del grupo “B” con tutor interno, muestran la desaparición progresiva del tejido aortico necrosado, la presencia de epitelio escamoso metaplásico no queratinizado tapizando el tejido de reparación subyacente próximo a las anastomosis y la presencia de nidos de cartílago inmaduro objetivados entre los 45 y 110. Finalmente, el estudio microscópico mostró a los 283 días, la presencia de epitelio cilindrico pseudoestratificado y cartílago en diferentes etapas de maduración.

### **7.8.1. Grupo “A” con tutor externo**

En el estudio anátomo-patológico de cada espécimen se encontraron los siguientes resultados: El ovino n° 3 cuya sobrevida estuvo en 5 días, un proceso fistuloso y posterior infección determinó el óbito del animal. En el examen macroscópico, abierta la pieza fijada en formol, se observó una reacción inflamatoria leve del homoinjerto, con la anastomosis proximal conservada y totalmente permeable la luz del injerto (*Figura 78*).

En el examen microscópico se observó una precoz necrosis de la aorta. A la incipiente necrosis se le agregó una reacción inflamatoria leve con fibras elásticas desorganizadas dentro del injerto aórtico. En el ovino identificado como n° 9 se constató su óbito a los 9 días por un cuadro séptico, con la presencia de una colección abscedada en la cara anterior del homoinjerto de origen fistular. La luz del homoinjerto permaneció permeable con estenosis leve (*Figura 79*). Histológicamente se observó necrosis de la aorta con una reacción inflamatoria mayor.

El ovino n° 7 sobrevivió hasta los 20 días, siendo la asfixia por obstrucción la causa de su muerte. Abierta la pieza fijada en formol se observó una severa estenosis a lo largo de todo el homoinjerto a predominio del área próxima a la anastomosis distal traqueo-aórtica (*Figura 80*). El examen microscópico demostró necrosis de la capa media con desaparición de la íntima del tejido aórtico siendo reemplazado por una intensa inflamación con fibrosis, y un sustrato de neovascularización (*Figura 81 - 83*). El animal de experimentación n° 5 con 22 días de supervivencia a igual que la mayoría de esta serie presentó fistula de la anastomosis traqueo-aórtica distal con infección, absceso anterior del injerto y necrosis del tejido circundante. En la sección trasversal del homoinjerto a nivel del segmento de mayor estrechez se observó la luz estenosada en forma moderada con un exuberante tejido de granulación externo (*Figura 84, 85*). Similares resultados histológicos se encontraron en el espécimen n° 8 cuya sobrevida estuvo en los 26 días (*Figura 86*).

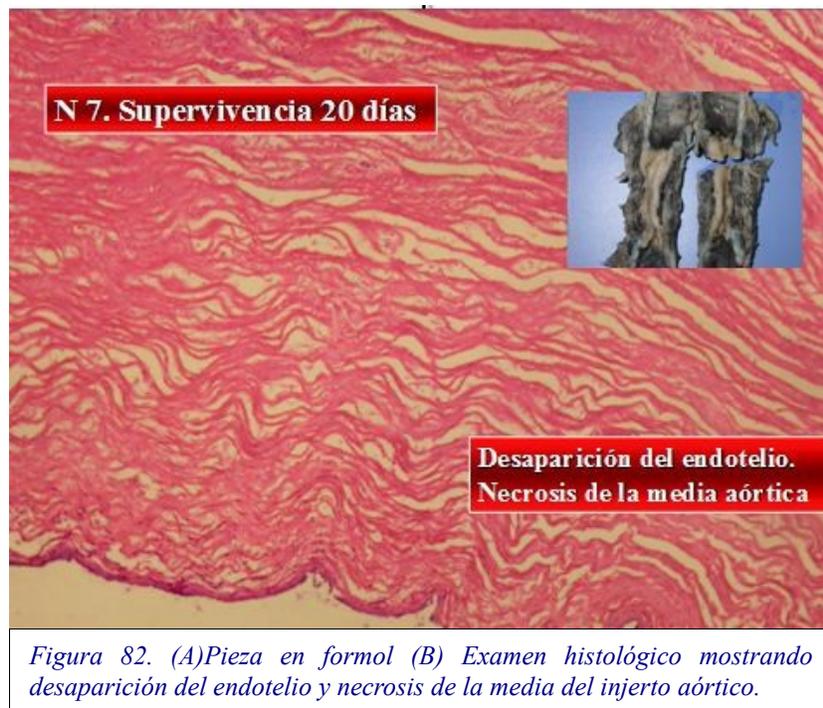
Dentro del grupo “A” el ovino n° 6 fue quien presentó el mayor tiempo de sobrevida llegando a los 30 días. Hasta próximo a su muerte no tuvo signos ni síntomas de dificultad respiratoria. La necropsia demostró que la causa de su muerte fue una

Neumonía; se tipificó la bacteria “*Escherichia coli*” en el cultivo de un segmento de pulmón. En el examen macroscópico de la pieza fijada en formol se encontró estenosada la luz del injerto en forma moderada (+), pero sin la presencia de fístula, o infección dentro o fuera del injerto. Se consideró la complicación pulmonar, entre otras causas posibles, a la aspiración parcial del tejido aórtico necrosado (*Figura 87, 88*). Los hallazgos histológicos mostraron la desaparición del tejido aórtico, reemplazado por un intenso tejido inflamatorio (++), con fibras elásticas desorganizadas. No hubo presencia de epitelio. (*Figura 89 - 91*).



*Figura 78. Pieza fijada en formol. Macrosocopia de la unión proximal de la tráquea con aorta normal.*





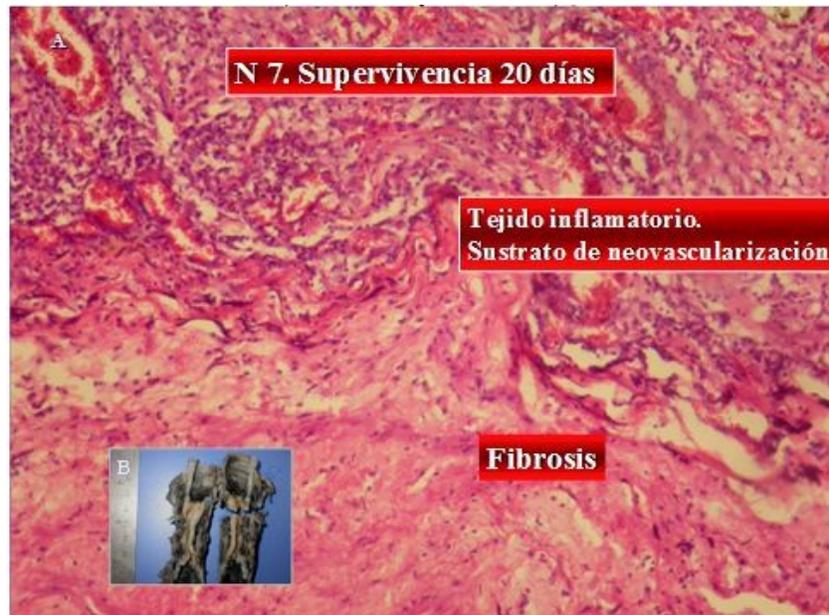


Figura 83. Examen histológico mostrando (A) Intensa inflamación con fibrosis y formación de sustrato neovascular del injerto aórtico (Hematoxilina y eosina; x200). (B) Macroscopía del injerto aórtico fijado en formol.



Figura 84. Macroscopía mostrando (A) Pieza fijada en formol (B) Necropsia con la presencia de fistula de la anastomosis distal de la tráquea con aorta.



Figura 85. Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Estenosis moderada del homoinjerto, exuberante tejido de granulación subyacente y el esófago (B) Anastomosis distal y proximal de la tráquea con aorta.



Figura 86. Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Cara posterior del homoinjerto con lesión de continuidad bloqueado por el esófago que es separado y traccionado (B) Sección transversal del injerto con estenosis moderada y (C) Pieza abierta sobre la unión distal de la tráquea con la aorta.





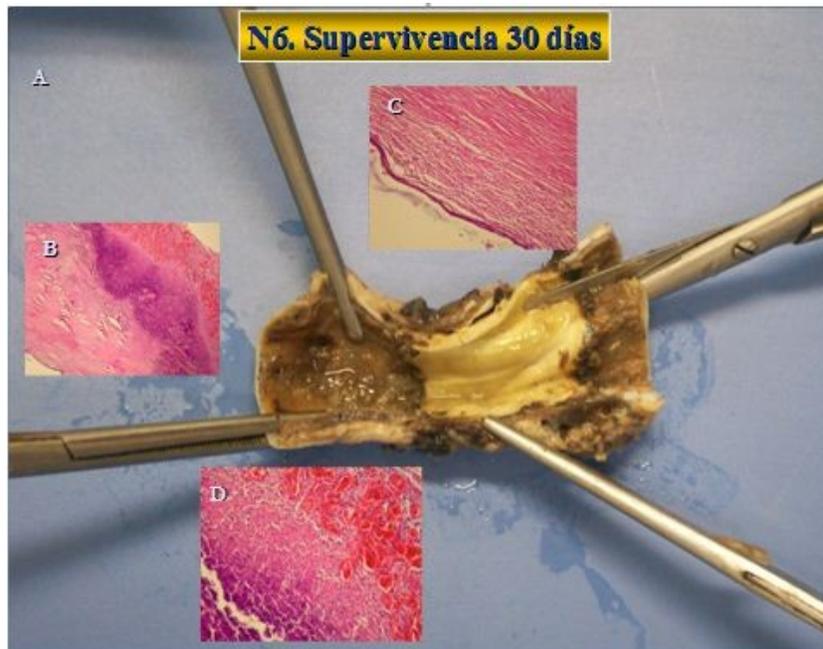


Figura 89. Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) injerto aórtico abierto. (B) Histología con necrosis aórtica, sustrato inflamatorio subyacente con Intensa neovascularización (Hematoxilina y eosina; x40) (C) Necrosis aórtica (x100) (D) Tejido de granulación y neovascularización (x200).

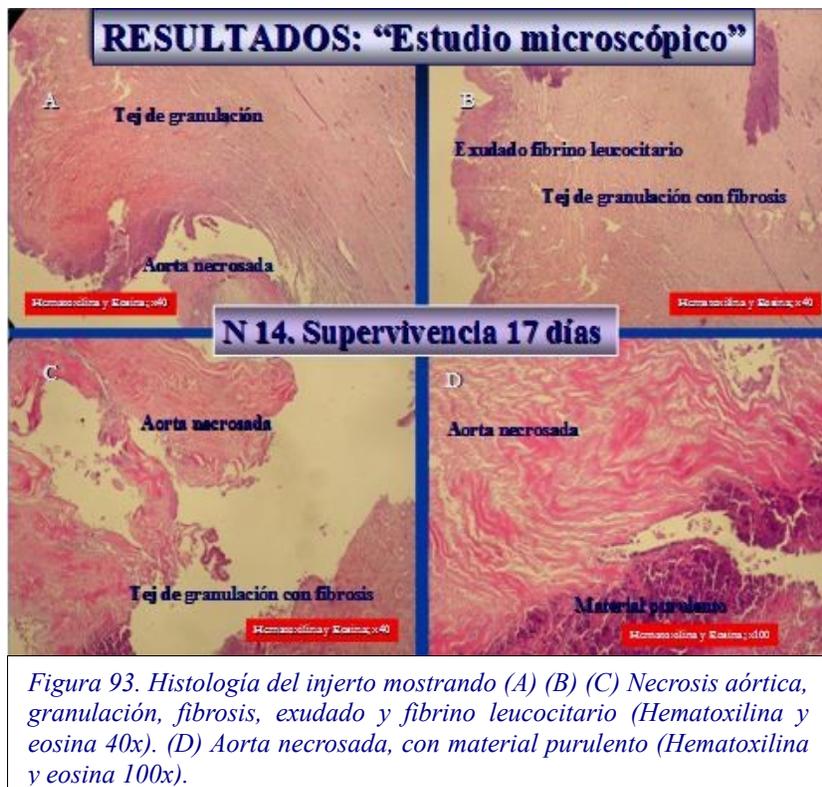


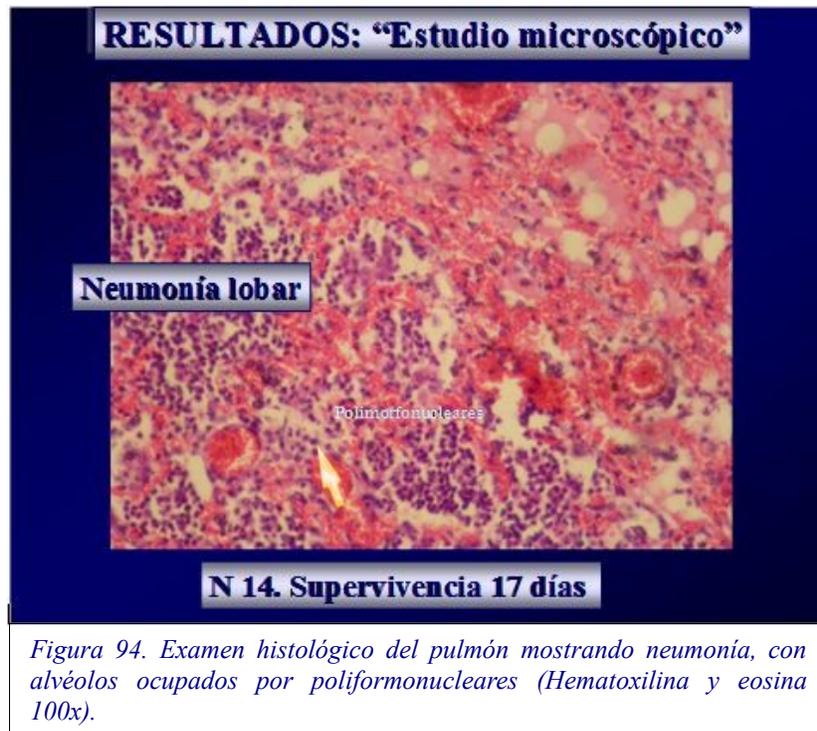
Figura 90. Examen histológico del injerto aórtico mostrando necrosis, sustrato inflamatorio subyacente con intensa neovascularización (Hematoxilina y eosina 40x).



### **7.8.2. Grupo “B” con tutor interno**

A excepción de un ovino, todos los demás sobrevivieron más de 30 días. El espécimen nº14 sobrevivió 17 días, siendo una fistula próxima a la anastomosis distal traqueo-aórtica, con posterior infección local y luego sepsis lo que determinó la causa de su muerte. En el examen macroscópico los hallazgos no difieren de los ya observados en el otro grupo, con la presencia de una colección infectada sobre la cara anterior del injerto. Seccionada la pieza se observó un moderado proceso inflamatorio reaccional a la necrosis aórtica y con leve estenosis de la luz del injerto (*Figura 92*). En la microscopía óptica se observó necrosis del tejido aórtico, tejido de reparación con inflamación, tejido de granulación, fibrosis y focos de exudado fibrino-leucocitario con áreas con material purulento (*Figura 93*). También fue estudiado el pulmón de este ovino mostrando un intenso infiltrado de polimorfonucleares lo que definió una neumonía de pulmón (*Figura 94*).





El animal identificado como n° 15 fue sacrificado a los 40 días luego de sufrir un topetazo en la región cervical. En la necropsia se observó un grosero hematoma cervical en el área del trasplante con extensión al mediastino (*Figura 95*) El estudio de la pieza formalizada mostró una obstrucción severa por material semisólido conformada por residuos alimenticios, coágulos y granuloma sobre la anastomosis proximal (*Figura 96*). En el examen microscópico el tejido aórtico desapareció y fue reemplazado por intenso tejido inflamatorio con abundante y densa fibrosis en la profundidad y laxo y joven en la superficie. Se observó granuloma en relación a la sutura. Foco de supuración en la unión traqueo-aórtica (*Figura 97*). El estudio histológico pulmonar determinó la presencia de edema agudo (*Figura 98*).



Figura 95 Macroscopia de necropsia mostrando (A) Necropsia del ovino con importante hematoma anterior del injerto (B) Ovino en el internado días previos a su muerte (C) Pieza de necropsia del injerto de tráquea con aorta.



Figura 96. Macroscopia de pieza fijada en formol mostrando (A) Block del Injerto de tráquea con aorta. (B) Sección trasversal con obstrucción severa por residuos de la luz del injerto (C) A mayor aumento obstrucción, tutor de PP, tejido de reparación, músculo adherido externo (D) Pieza abierta con soporte de PP y gran cantidad de residuos.

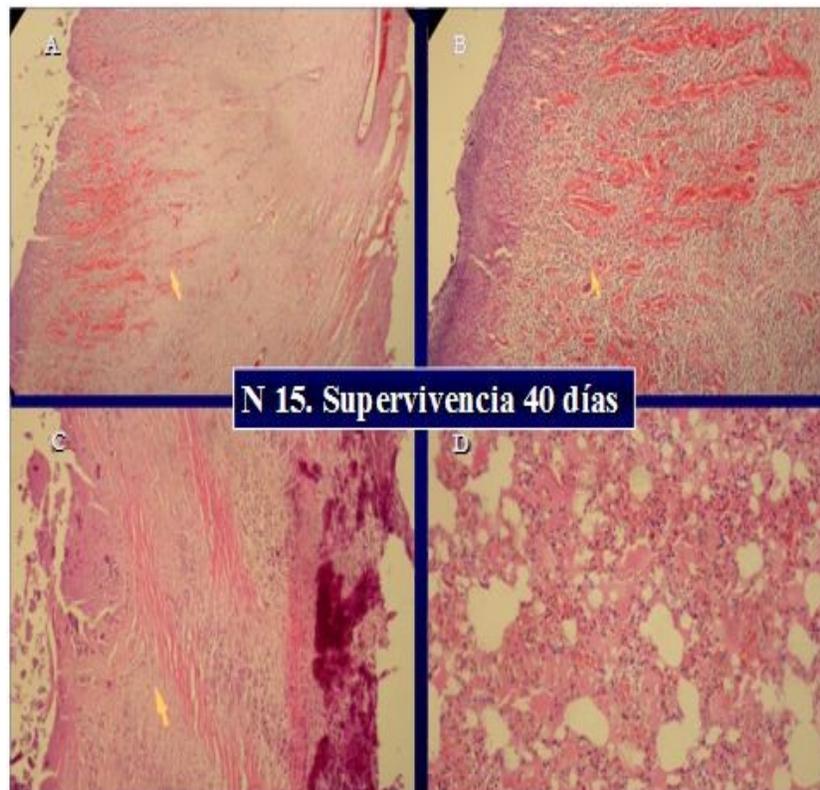


Fig 97. Histología mostrando (A) necrosis aórtica, tejido de reparación, intensa Neovascularización (Hematoxilina y eosina; x40) (B) Tejido de reparación y vascularización (Hematoxilina y eosina; x100) (C) Necrosis aórtica (Hematoxilina y eosina; x40) (D) pulmón Con alvéolos ocupados por plasma. edema de pulmón (Hematoxilina y eosina; x40).

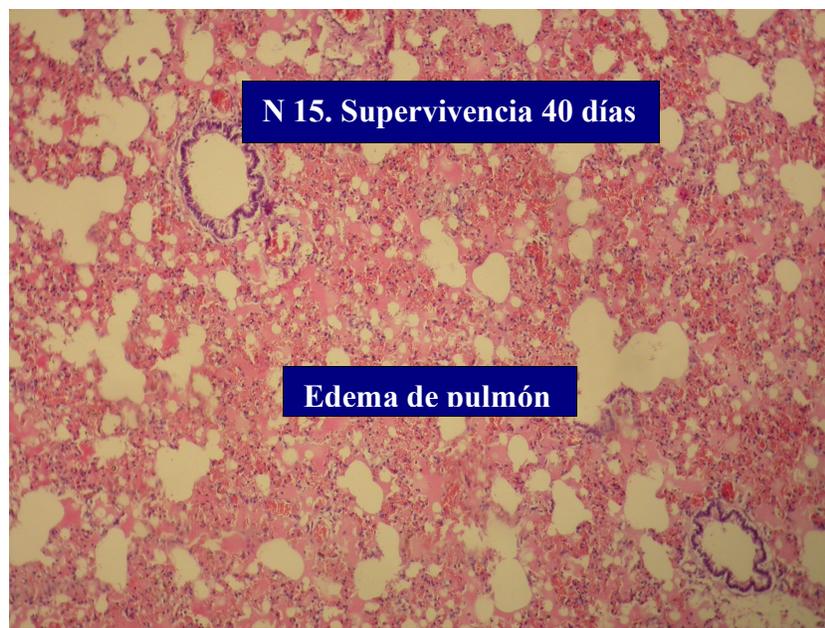


Fig 98. Examen histológico de pulmón mostrando alvéolos ocupados por plasma. Edema agudo (Hematoxilina y eosina; x40).

La sobrevivida de la oveja n° 16 fue de 68 días. En el examen macroscópico la superficie externa se mostró muy congestiva. Al corte en su porción media se observó obstrucción de más de del 90% de la luz del injerto. (*Figura 99, 100*). El injerto formalizado mostró en su interior restos de aorta necrosada y el tejido con aspecto fibrino purulento. Externamente músculo estriado adherido. (*Figura 101*). A la microscopía óptica se observó desaparición completa del tejido aórtico, reemplazado por tejido de granulación. Pequeños focos de supuración.

En la unión de la tráquea con el injerto se observa tejido de granulación exuberante cubierto por epitelio pavimentoso, subyacente al mismo tejido mesenquimal con diferenciación condroide (*Figura 102-106*). El corte histológico permite observar el tejido traqueal propio del animal receptor a nivel de la unión con su típico epitelio respiratorio y cartílago maduro con inflamación (*Figura 107*).



*Fig 99. Macroscopía de necropsia mostrando (A) (B) Homoinjerto disecado y liberado de tejidos vecinos (C) Disección cervical previa extracción del homoinjerto aórtico (D)Block de trasplante (tráquea, injerto aórtico, músculo adherido en región anterior).*



Fig 100. Macroscopía de necropsia mostrando (A) Acortamiento longitudinal del injerto Aórtico (B) (C) (D) Obstrucción de la luz del injerto (E) Foto del trasplante concluido 68 días previos.



Figura 101. Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Sección transversal del injerto aórtico en su porción media con severa estenosis (B) Sección distal del injerto obstruido (C) Pieza abierta con estenosis y residuos.

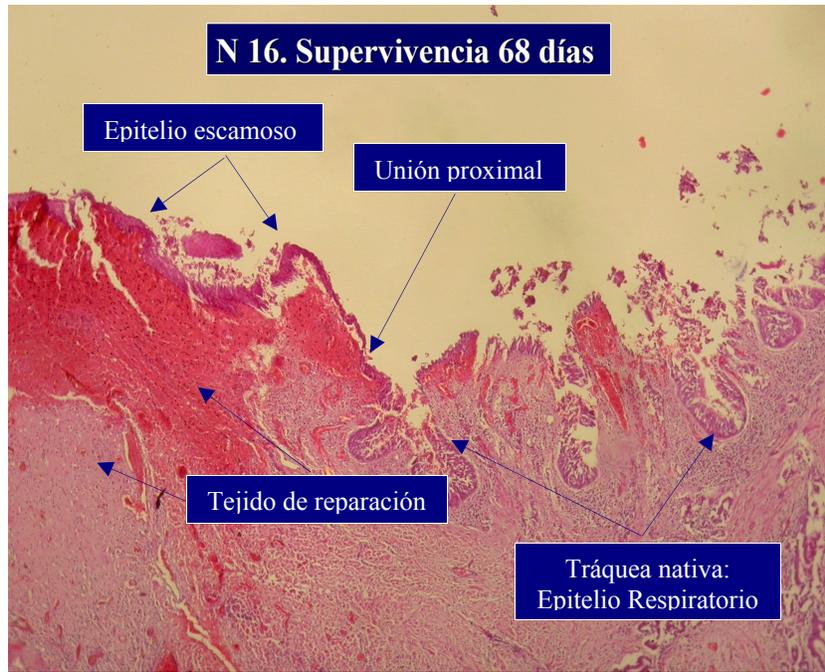


Fig 102 – Examen histológico mostrando la unión proximal: tráquea nativa con su epitelio respiratorio; Neotráquea: Epitelio escamoso, neovascularización y tejido de reparación. (Hematoxilina y eosina; x40).

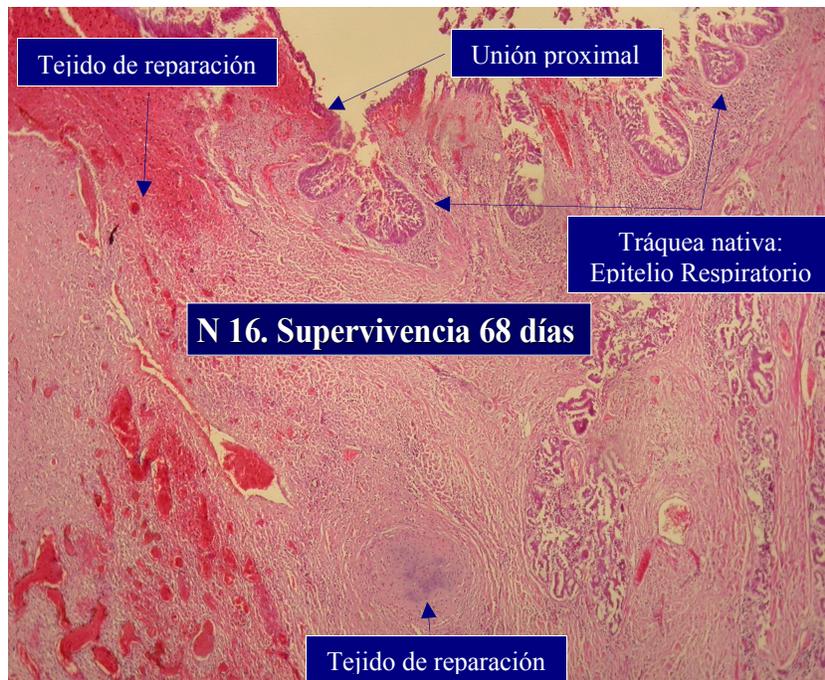


Fig 103. Examen histológico mostrando la unión proximal: Tráquea nativa con su epitelio respiratorio, tejido conectivo, glándulas; Neotráquea: Epitelio escamoso, neovascularización, tejido de reparación y cartílago inmaduro. (Hematoxilina y eosina; x40).

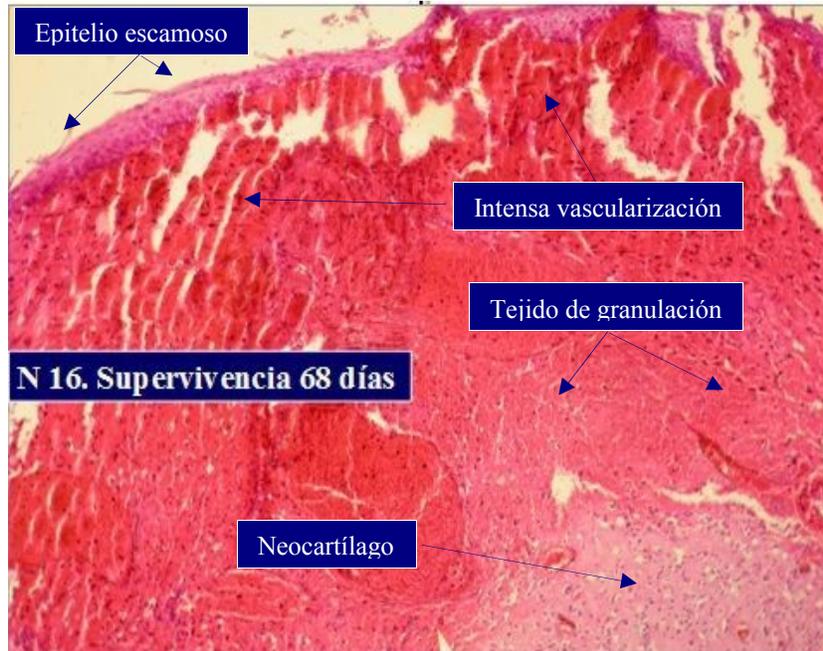


Fig 104. Examen histológico mostrando epitelio escamoso, intensa vascularización, tejido de granulación subyacente y neocartilago (Hematoxilina y eosina; x100).

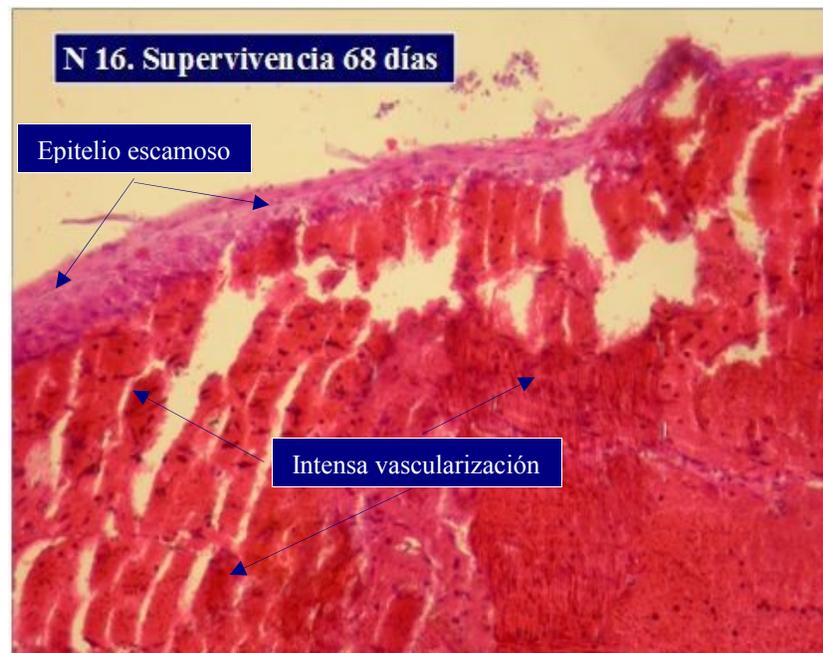


Fig 105. Examen histológico mostrando epitelio escamoso, intensa neovascularización (Hematoxilina y eosina; x200).



Figura 106. Examen histológico mostrando nido de cartilago de neoformación inmaduro (Hematoxilina y eosina 100x).

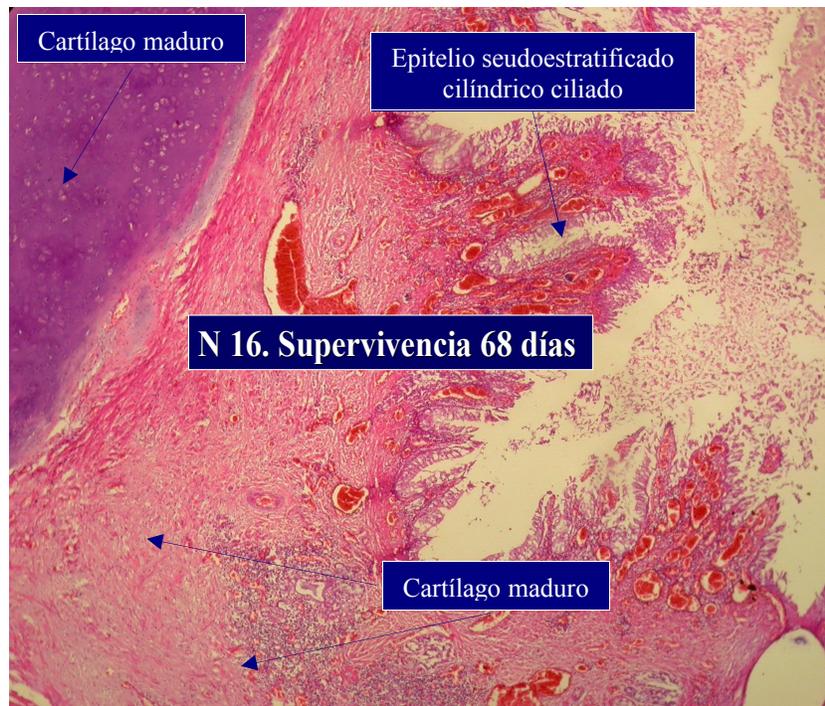


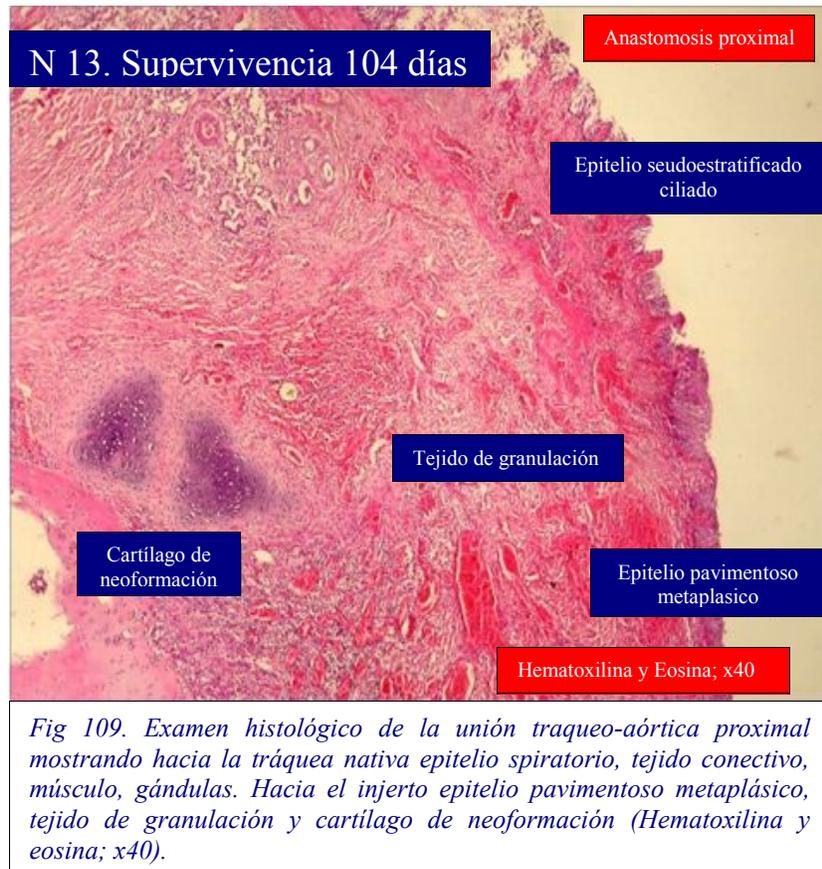
Figura 107. Examen histológico de la tráquea nativa a nivel de la unión proximal mostrando epitelio cilíndrico, ciliado, pseudoestratificado, tejido conectivo, glándulas y cartilago maduro (Hematoxilina y eosina; 40x).

La oveja identificada como n° 13 tuvo una supervivencia superior a los 3 meses (104 días) fue sacrificada por presentar dificultad respiratoria aguda, coincidente con traumatismo cervical inferido por el ovino trasplantado de mayor sobrevida. La necropsia mostró hematoma en cuello pretraqueal con extensión a mediastino. Obstrucción de la luz del homoinjerto con coágulos y secreciones mucosas (*Figura 108*).



*Fig 108. Examen macroscópico de necropsia mostrando (A) injerto aórtico con hematoma anterior y lateral (B) Sección traqueal proximal con hematoma posterior (C) Pieza de necropsia con acortamiento longitudinal del injerto y hematoma sobre cara anterior (D)Obstrucción de la luz del injerto (E) Trasplante traqueo-aórtico 104 días previos.*

En el examen histológico se hicieron diferentes cortes a nivel de la anastomosis proximal, distal y a nivel del sector medio del injerto. En la unión proximal de la tráquea con el injerto aórtico se observó del sector traqueal nativo su epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado, tejido conectivo, muscular, y glándulas. Hacia el injerto aórtico la presencia de epitelio pavimentoso metaplasico, tejido de granulación, neovascularización y la formación de un neocartilago (*Figura 109*).



Se observó a la microscopia óptica en un sector del estudio histológico la presencia de cartílago de la tráquea nativa en un extremo y cartílago de neoformación en el otro extremo del injerto (*Figura 110*). En otro preparado del examen se evidencia epitelio pavimentoso metaplasico tapizando al tejido de reparación, más profundo cartílago de neoformación (*Foto 111*)

Se pudo documentar un trayecto fistuloso y absceso entre el cartílago de neoformación y el tejido de reparación exuberante formado por tejido de granulacion y neovascularización intenso. El epitelio pavimentoso metaplásico se mostró despendido del resto (*Figura 112, 113*).

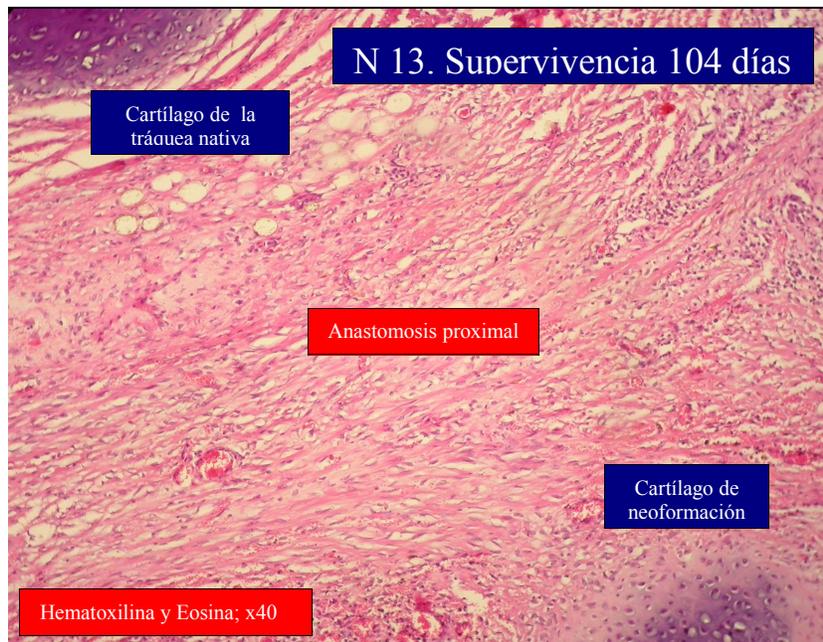


Figura 110. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando cartilago de la tráquea nativa en un extremo y cartilago de neoformación en el otro (Hematoxilina y eosina; x100).

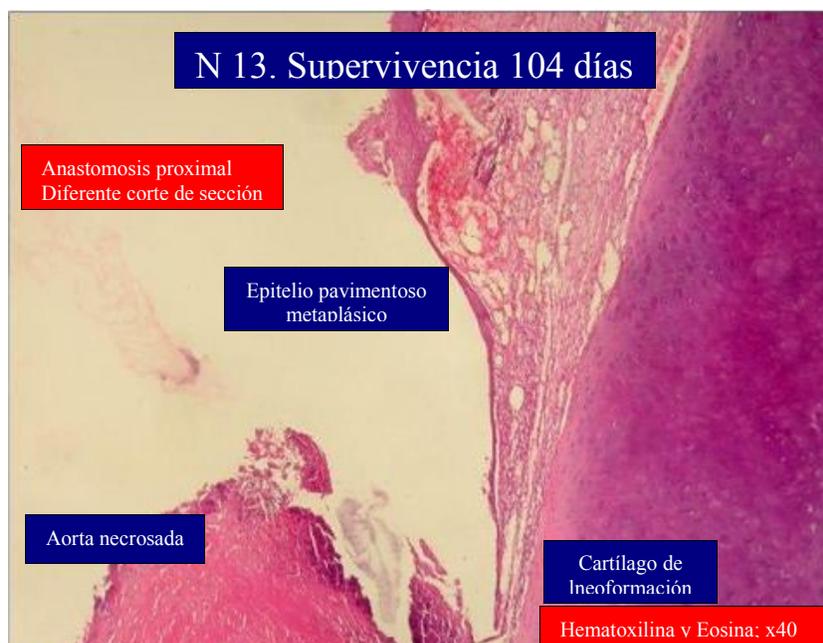


Figura 111. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando tejido aórtico necrosado, epitelio pavimentoso metaplásico, tejido de granulacion cartilago de neoformación (Hematoxilina y eosina; x40).

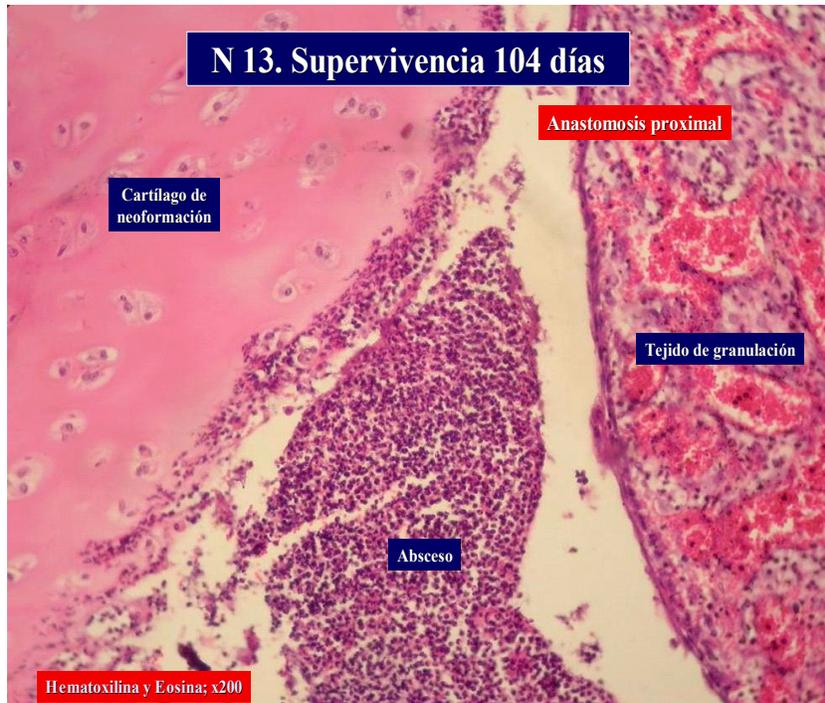


Fig 112. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando colección abscedada entre cartilago de neoformación y tejido de granulación (Hematoxilina y eosina; x100)

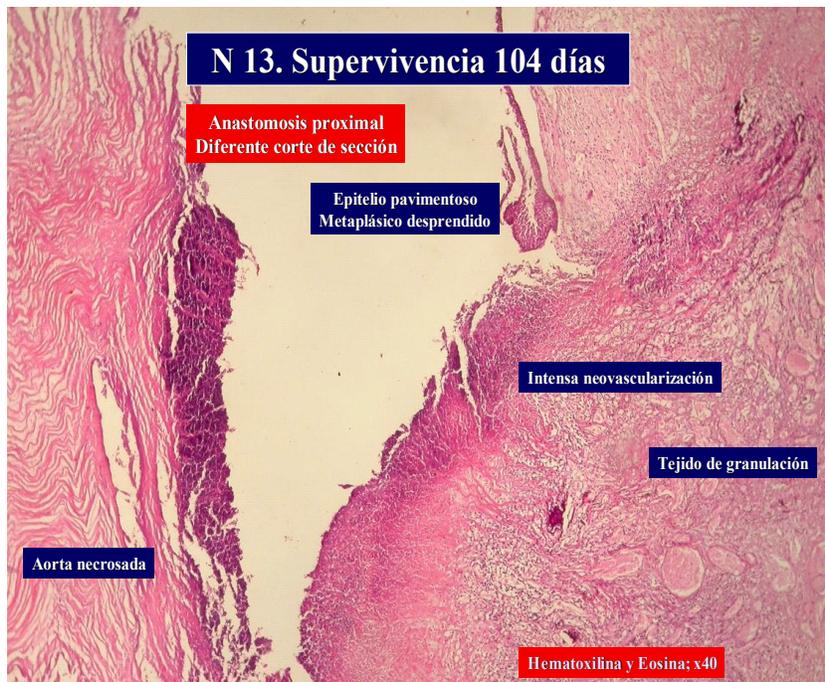
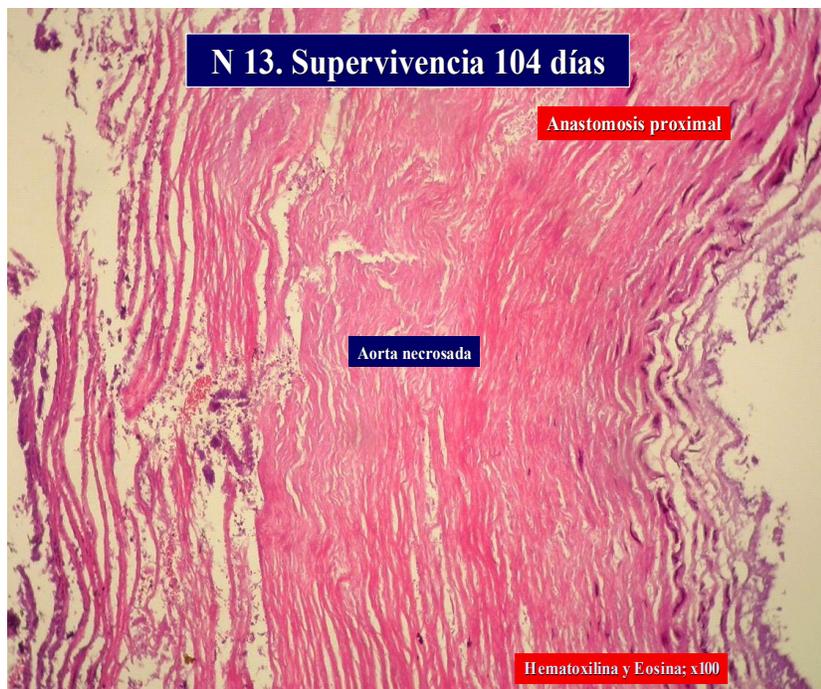


Fig 113. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando tejido aórtico necrosado; trayecto fistuloso con absceso, epitelio pavimentoso metaplásico desprendido del tejido de granulación subyacente con exuberante neovascularización (Hematoxilina y eosina; x40).

El examen histológico se extendió al sector medio del injerto aórtico observando necrosis total de la aorta encontrándose desprendida del resto (*Figura 114*). La presencia de tejido de granulación exuberante con colonias de bacterias hacia la superficie completó la observación de este sector, no se evidenció la formación de cartílago ni de epitelio (*Figura 115*). El estudio microscópico demostró, además la presencia de un trayecto fistuloso entre la aorta necrosada y el tejido de granulación y neovascularización reactiva (*Figura 116*).



*Figura 114. Examen histológico del área central del injerto mostrando tejido aórtico necrosado, desprendido de la neotráquea (Hematoxilina y eosina; x100).*

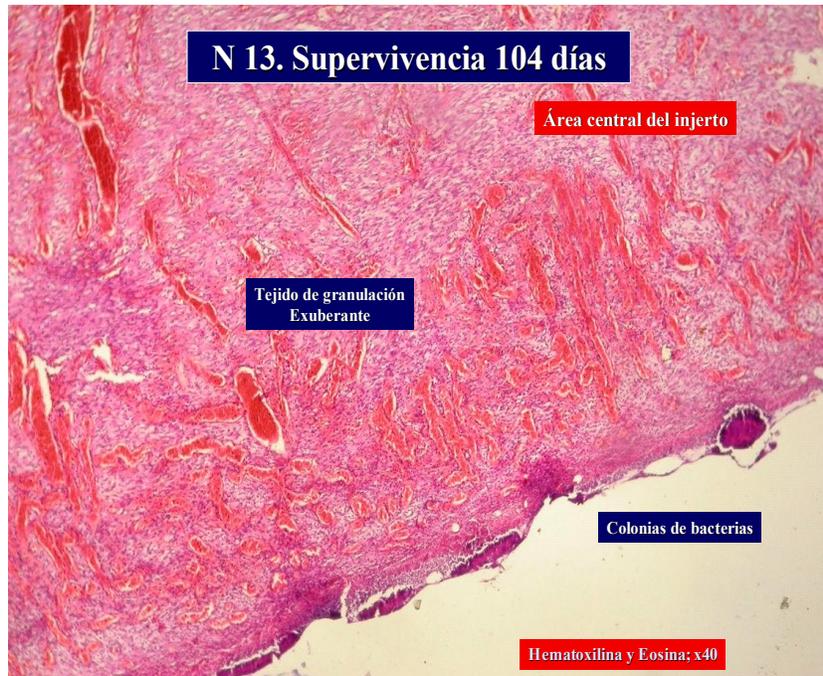


Figura 115. Examen histológico del sector medio del injerto mostrando tejido de granulación exuberante con neovascularización, en la superficie colonias de bacterias (Hematoxilina y eosina; x40)

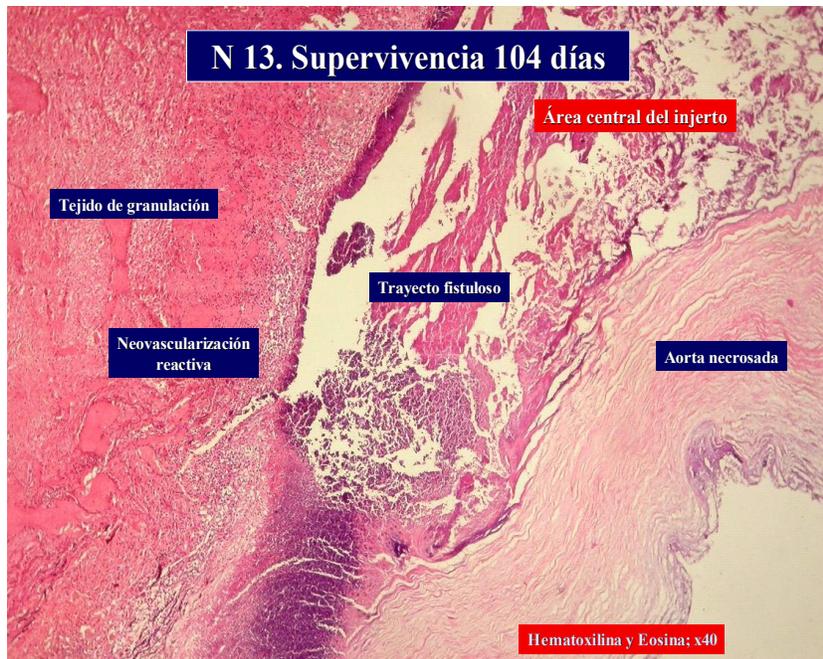
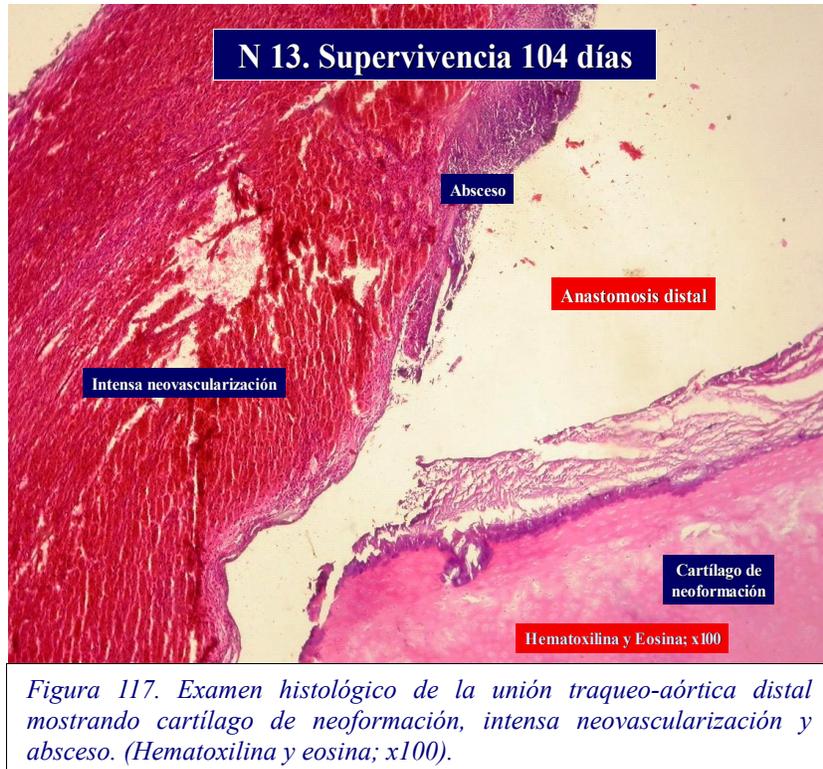
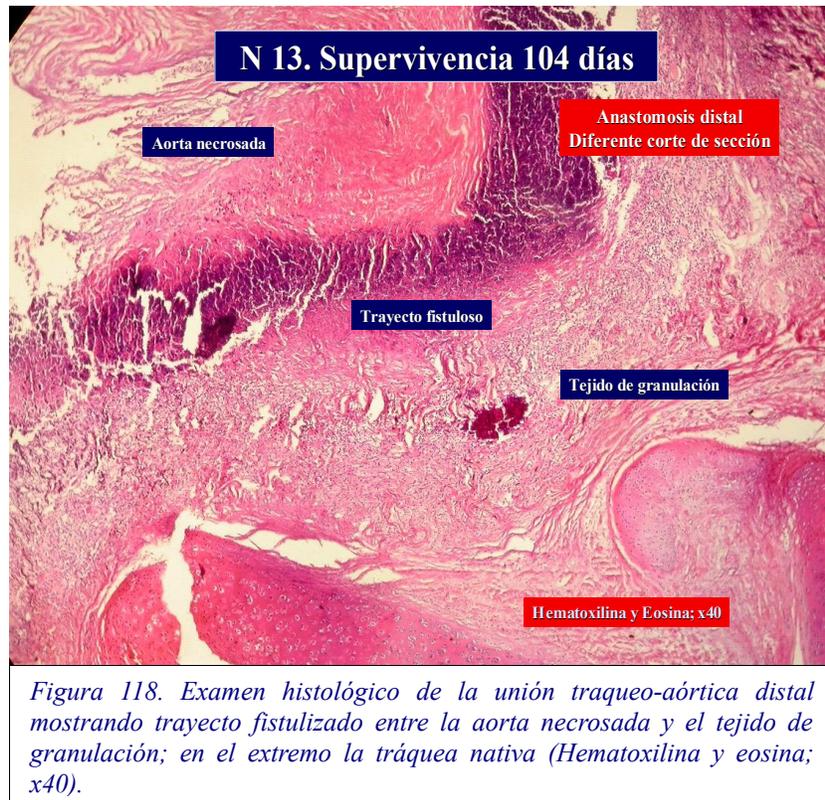


Figura 116. Examen histológico del área central del injerto mostrando trayecto fistuloso entre la aorta necrosada y el tejido de granulación y neovascularización reactiva (Hematoxilina y eosina; x40).

El estudio histológico del ovino nº 13 finalizó con la observación de la anastomosis distal entre el injerto y la tráquea. En los preparados se muestra la presencia de cartílago de neoformación, intensa neovascularización y colección abscedada subyacente (*Figura 117*).



Se observó la continuidad del trayecto fistuloso visto previamente en la unión proximal y el área central del injerto, entre la aorta necrosada y el tejido de granulación. En un extremo cartílago de la tráquea nativa (*Figura 118*).



En la necropsia del ovino n17 se extrajo el blok completo de tráquea y pulmones. La longitud de la neotráquea se encontró conservada sin acortamiento observando sobre anastomosis distal nódulo submucoso de 2 x 1 (*Figura 119*).

Abierta la pieza quirúrgica se observa los límites entre la tráquea nativa y el injerto aórtico. La neotráquea se muestra regular con mayor estenosis hacia la anastomosis distal. La aorta necrosada conserva su estructura y se desprende fácilmente del tejido de reparación subyacente. Estas imágenes permiten demostrar la presencia de un tejido inflamatorio de reparación, la aorta necrosada que sirvió como intermediario de la neotráquea y el tutor de PP que logró mantener la permeabilidad de la luz del nuevo conducto sin integrarse al nuevo tejido (*Figura 120*). El examen macroscópico de la pieza en formol mostró la neotráquea con improntas del tutor de PP y franca estenosis de la anastomosis distal (*Figura 121*).

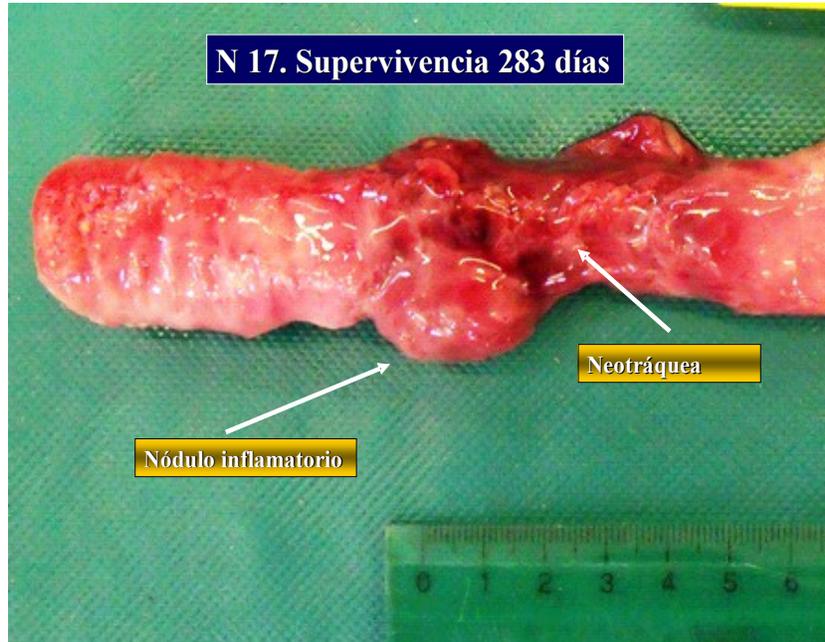


Figura 119. Examen macroscópico mostrando neotraquea sin acortamiento longitudinal con nódulo inflamatorio sobre la cara anterior en la anastomosis proximal.

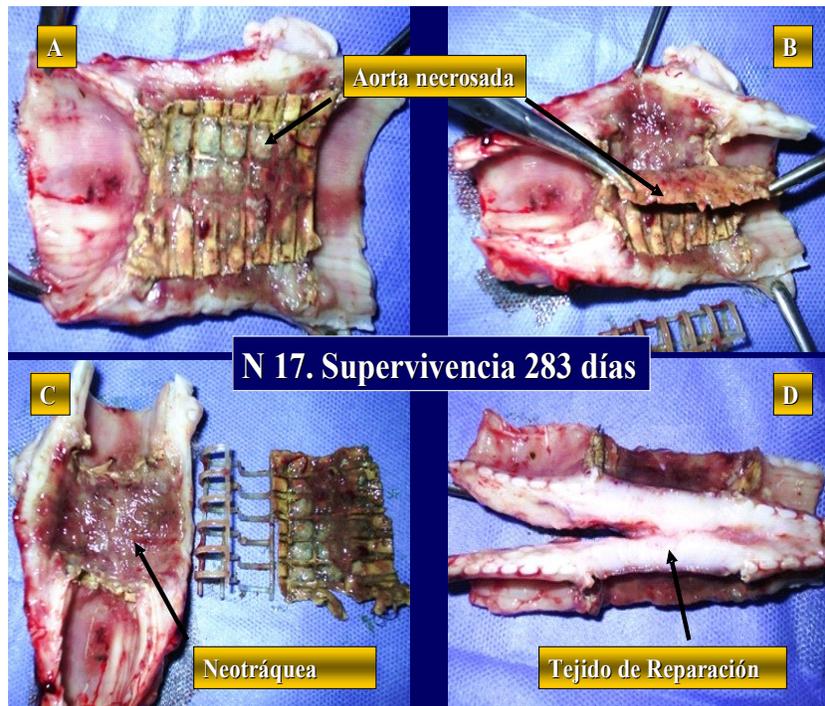
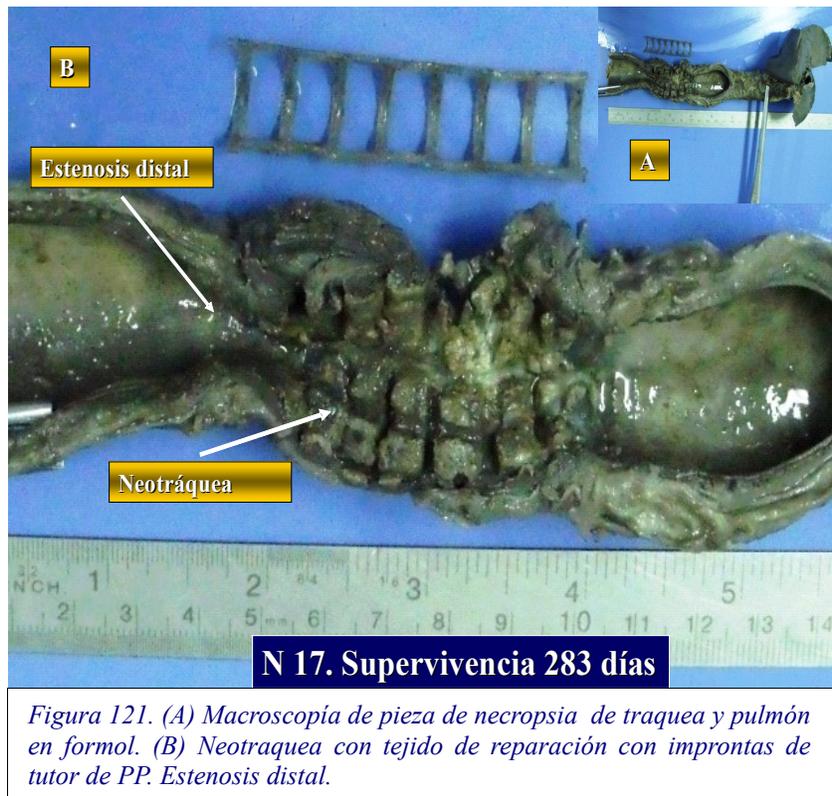


Figura 120. Macroscopía de la pieza abierta mostrando (A) Injerto aórtico necrosado. (B) Separación del injerto del tejido de reparación subyacente. (C) Neotraquea con estenosis distal, tutor de PP e injerto aórtico necrosado. (D) Pieza seccionada mostrando importante tejido de reparación.



El estudio microscópico a nivel de la anastomosis proximal mostró la presencia de epitelio pavimentoso metaplásico con tejido de reparación subyacente de la neotráquea (figura 122). El preparado a nivel de la unión distal a menor aumento, además de la presencia de epitelio estratificado metaplasico y el tejido de reparación subyacente, mostró la neoformación de cartílago rodeado de tejido de reparación en distintas etapas de maduración (Figura 123). A mayor aumento (100x y 400x) el cartílago de neoformación con la presencia de condroblastos entre el tejido de reparación colagenizado (Figura 124, 125). A nivel de la región media de la neotráquea se observa la presencia de epitelio cilindrico pseudoestratificado tapizando el tejido de reparación subyacente (Figuras 126, 127).

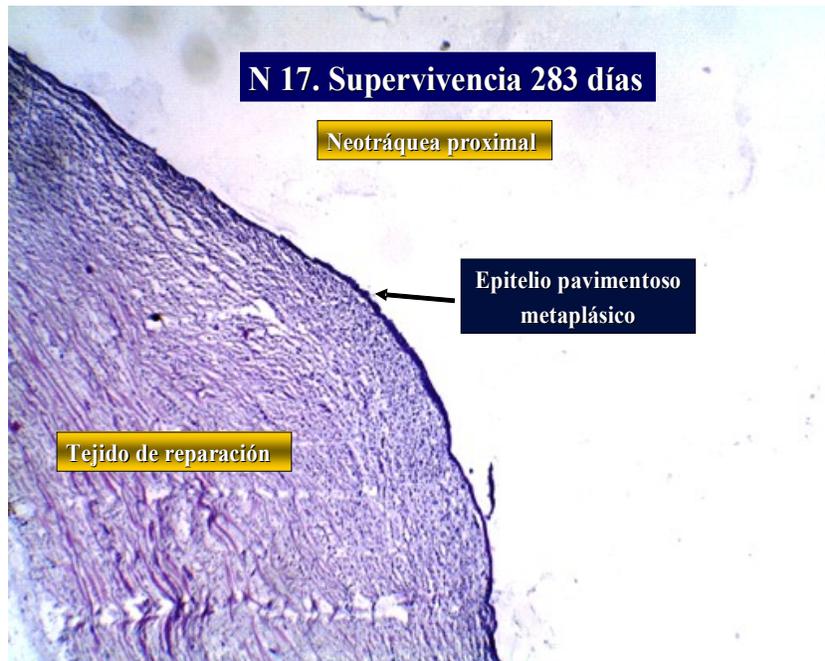


Fig 122. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando epitelio pavimentoso metaplásico con tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 40x).

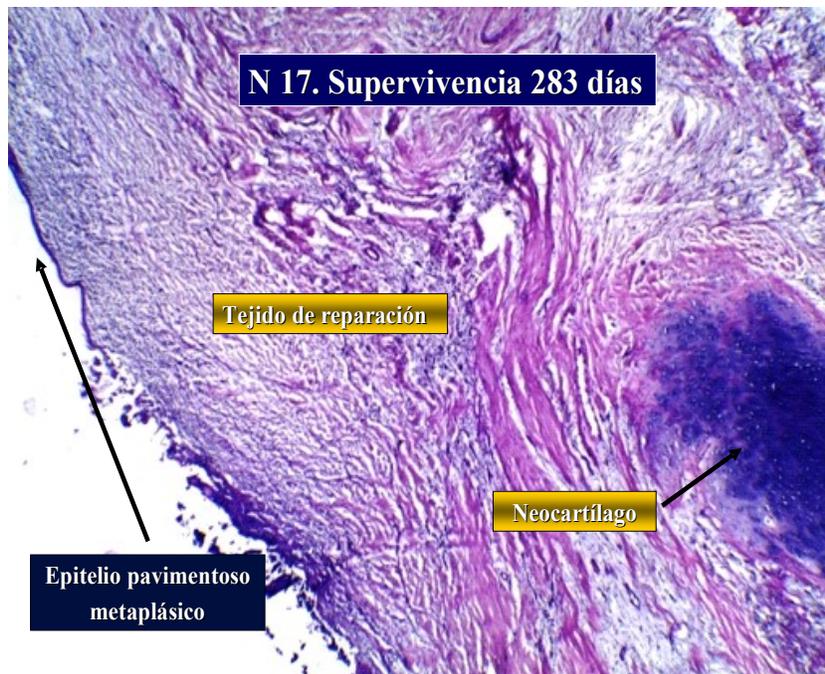


Fig 123. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica distal mostrando el epitelio pavimentoso metaplásico, el tejido de reparación subyacente y la neoformación de cartilago (Hematoxilina y eosina 40x).

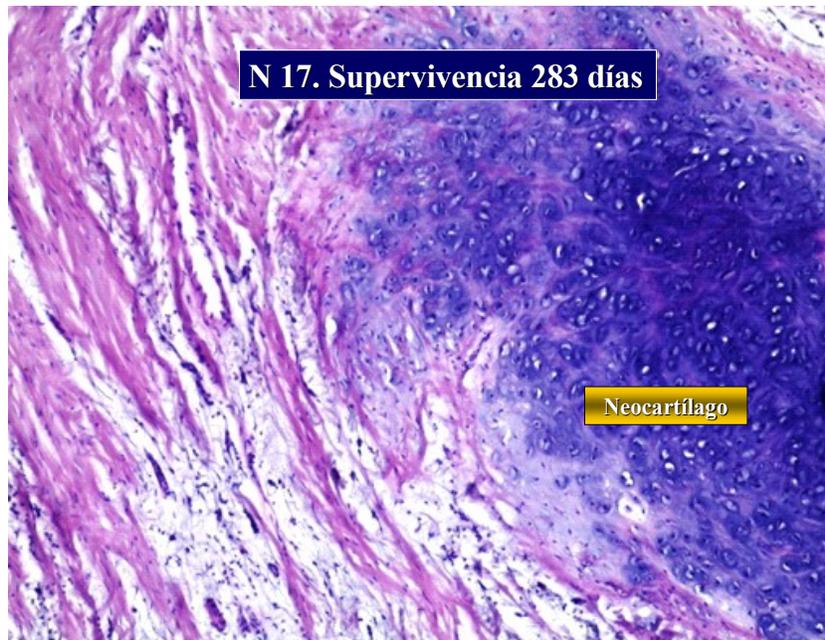


Figura 124. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica distal mostrando cartilago de neoformación rodeado de tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 100x).

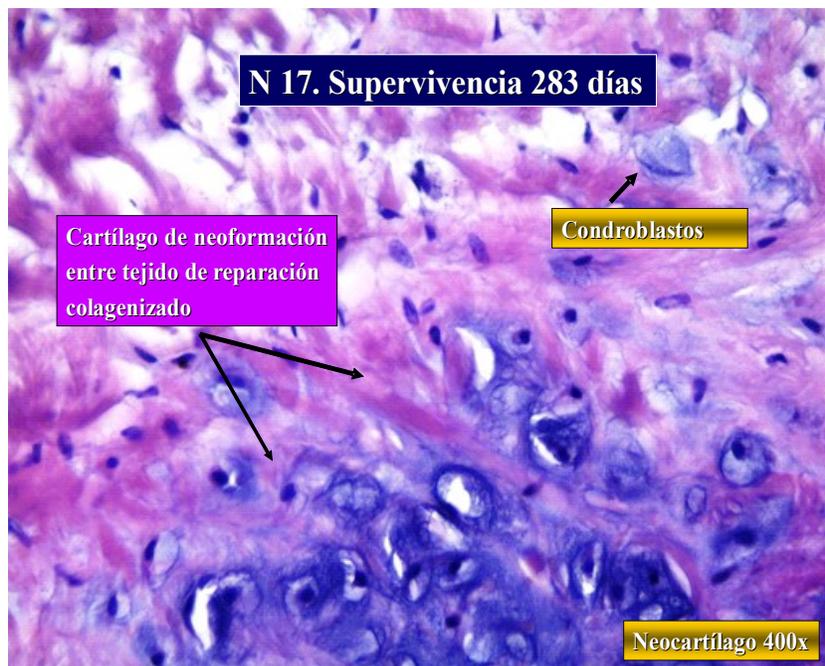


Figura 125. Examen histológico de la unión traqueo-aórtica distal mostrando cartilago de neoformación en distintas etapas de maduración con la presencia de condroblastos rodeado de tejido de reparación colagenizado (Hematoxilina y eosina 400x).

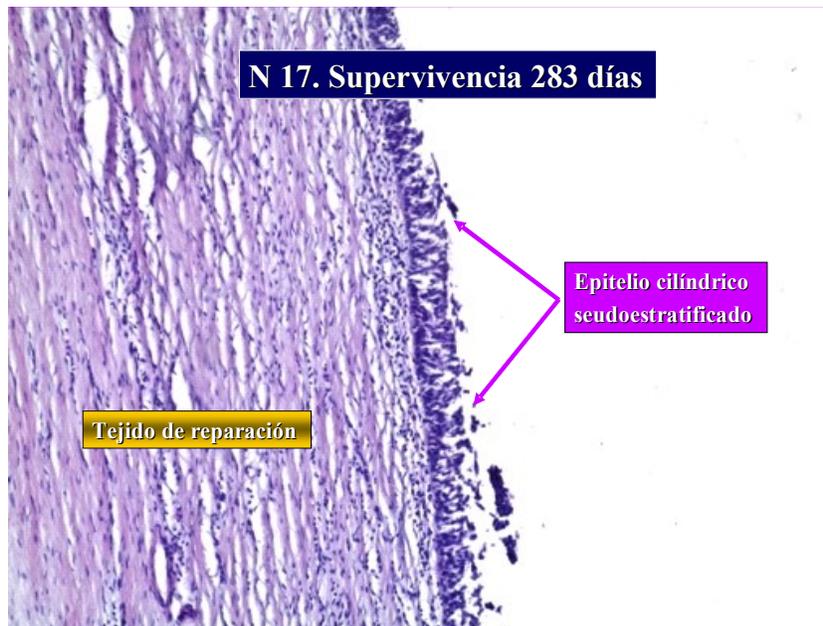


Figura 126. Examen de la región media de la neotráquea mostrando epitelio cilíndrico seudo estratificado tapizando tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 100x).

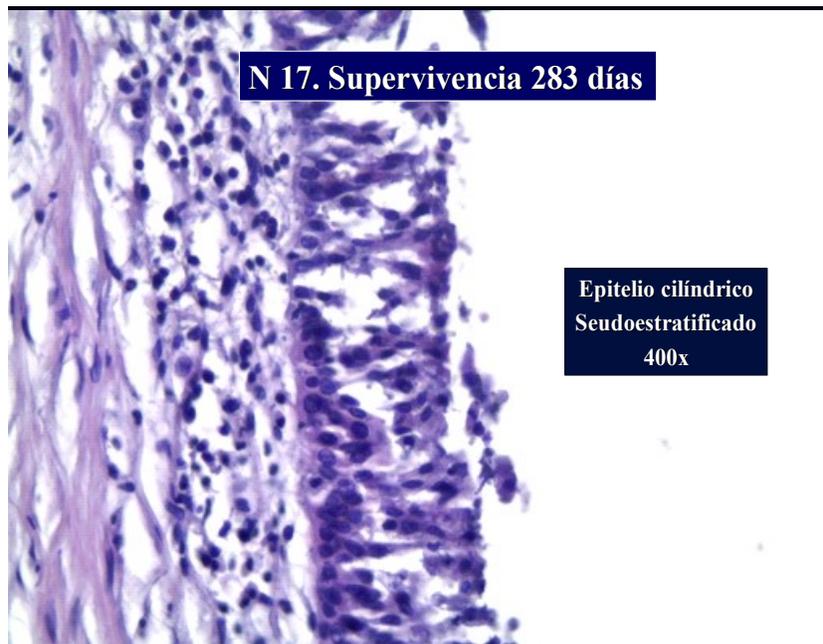


Figura 127. Examen de la región media de la neotráquea mostrando epitelio cilíndrico seudo estratificado tapizando tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 400x).

## ***DISCUSIÓN***

## **8.- DISCUSIÓN**

Durante más de 30 años, las técnicas de resección y reconstrucción traqueal con anastomosis término-terminal han sido estandarizadas para una variedad de enfermedades de la tráquea, como la estenosis, traqueomalacia, tuberculosis, injurias traumáticas y patología maligna. Sin embargo, para el reemplazo traqueal en lesiones extensas es necesario el uso de un sustituto. Como se mencionara anteriormente, numerosos estudios han sido reportados sobre la utilización de materiales sintéticos o biológicos. La pobre biocompatibilidad de los materiales sintéticos condujo a mayores complicaciones que incluyen infección, fuga anastomótica, granulomas, necrosis, estenosis y erosión de grandes vasos sanguíneos <sup>72, 250</sup>.

Para mejorar la biocompatibilidad, algunos autores propusieron el uso de materiales protésicos asociados al colágeno o cubiertos por omento <sup>251</sup>. En varios ensayos clínicos se reportaron resultados decepcionantes <sup>251, 252</sup>.

Rose y col. <sup>196</sup> realizaron el primer trasplante humano que parecía ser muy promisorio con homoinjerto de tráquea en una paciente de 24 años de edad portadora de fibrosis mediastinal idiopática con compromiso traqueal con severa estenosis y mala respuesta al tratamiento médico, por lo que se le practicó un alotrasplante de tráquea con omentopexia del injerto y en las líneas de sutura. Se instituyó terapia inmunosupresora con Azatioprina y Ciclosporina. Signos de rechazo aparecieron al 10° día de postoperatorio contrarrestado con Globulina antimonocítica y altas dosis de corticoides. Consecuentemente la condición de la paciente se estabilizó. Al final del 2° mes el injerto se mostró vital, el diámetro fue alrededor de 10mm, y se epitelizaron las líneas de anastomosis. A los 4 meses aparecieron signos de estenosis causada probablemente por la progresión de la fibrosis mediastinal por lo que fue utilizado un tubo de silicona para profilaxis.

Estos resultados ofrecieron una alternativa biológica que pareció ser prometedora.

Esta experiencia clínico-quirúrgica, a diferencia del presente estudio de

investigación, demostró la necesidad de vascularización por medio de omento, en tanto que el injerto aórtico fué transferido sin suministro de sangre alguno; no hubo signos de rechazo agudo, ni tampoco se utilizó terapia con inmunosupresores.

Alentadores resultados en niños con estenosis traqueal recurrente fueron observados con una reconstrucción de un homoinjerto traqueal extenso usando trasplante cadavérico con un stent temporal <sup>99</sup>. Sin embargo, la injuria isquémica del homoinjerto traqueal como resultado de la desvascularización condujo más comúnmente a la necrosis y concomitantemente a la estenosis a predominio en la región media del injerto <sup>199</sup>. Para prevenir esta complicación, diversos intentos fueron hechos para vascularizar los homoinjertos traqueales en animales con reconstrucción arterial y venosa<sup>238</sup>. Debido a la complejidad de este procedimiento, la evaluación del uso en clínica emergió con escasa proyección a partir de este estudio experimental. Al comparar estos resultados con el actual estudio de investigación, la presencia del fenómeno isquémico que se produce al trasplantar un órgano no vascularizado fue similar: su consecuencia inmediata, la estenosis central del injerto y finalmente el fracaso del procedimiento no se corresponde con los resultados obtenidos en el presente trabajo experimental donde la isquemia del homoinjerto aórtico y su posterior necrosis condujo a la aparición de un sustrato inflamatorio de reparación y finalmente la presencia de nuevos tejidos. Si bien se observaron diferentes grados de estenosis en algunos animales, el resultado final muestra una supervivencia muy aceptable con una vía aérea funcional.

Se hicieron intentos con homoinjertos aórticos criopreservados, cuyos resultados se observaron en solamente 10 conejos en un corto período de 14 días, pero no permitieron ninguna conclusión<sup>253</sup>.

Otro estudio de investigación experimental en reconstrucción traqueal en conejos utilizó homoinjerto aórtico fresco o criopreservado cubierto con una prótesis de PTFE expandido<sup>254</sup>. La necrosis del injerto aórtico se observó en todos los animales causados probablemente por el uso de una prótesis que aisló al homoinjerto de los tejidos

circundantes y del suministro sanguíneo.

El uso de este tipo de homoinjertos hace necesario terapia inmunosupresora, y resultó desfavorable el desarrollo de este procedimiento en humanos. Recientemente, en un modelo experimental con cerdos<sup>255</sup> se sustituyó un segmento de tráquea con un aloinjerto criopreservado con un stent temporal de silicona con mejores resultados, aunque todos los animales estudiados murieron antes de los 18 meses. A diferencia de estos trabajos se demuestra que la asociación de un injerto aórtico “fresco” con un soporte interno diseñado para el presente estudio experimental de PP logra resultados alentadores con una supervivencia que supera los 18 meses.

Los tejidos autólogos no presentan el riesgo de rechazo inmunológico y pueden ser un sustituto ideal. Durante media década se evaluaron injertos autólogos. Algunos autores probaron tubos de piel soportados por anillos plásticos<sup>18</sup>. Otros evaluaron la utilización de la pared de la vejiga, que luego de 4 meses del implante observaron un tejido con metaplasia epitelial<sup>118</sup>. Ninguno de estos injertos presentó evidencia de tráquea funcional. El uso de intestino o esófago soportados por un stent temporario produjo resultados interesantes en animales<sup>161, 162</sup>. Sin embargo, la provisión de esófago no está libre de riesgos quirúrgicos en humanos, y el diámetro del intestino delgado no es adecuado. Los promisorios resultados obtenidos con el uso de un tejido arterial homólogo, como la aorta torácica empleado en el actual estudio experimental ofrecen diferencias significativas con otros tejidos como la piel, vejiga, intestino, esófago y otros.

Hasta los reportes de Martinod, no hubo comunicaciones previas con el uso de tejido aórtico autólogo para reemplazar la tráquea. En estos estudios se realizaron reemplazos de una arteria autóloga como sustituto de un segmento limitado de la tráquea que condujo a una transformación histológica en una estructura que se parece al tejido traqueal<sup>133, 256</sup>. Fue necesario colocar un stent en la luz del injerto para evitar el colapso de la vía aérea y estenosis<sup>134</sup>. No obstante, la resección del segmento traqueal fue de pocos centímetros, el número de animales estudiados fue limitado y la duración del seguimiento fue muy corta. Posteriormente el estudio se extendió por un periodo de 3 años

con un reemplazo extenso por más de 5 cm con un injerto aórtico autólogo que pudo permanecer funcional por un largo período de más de 3 años<sup>135</sup>. Para prevenir el derrumbe del autoinjerto en 4 ovinos debieron utilizar un stent que fue removido a los 6 meses. Ninguna complicación fue mencionada en el seguimiento de 2 animales durante 3 meses, 1 animal en 18 meses y un animal a los 30 meses. Este método perdió significado frente a la necesidad de reemplazar el segmento aórtico torácico por una prótesis vascular con el riesgo de paraplejía debido a la desvascularización del cordón espinal.

El uso de 5 cm de un segmento de aorta torácica en este temprano experimento<sup>135</sup> condujo a preguntarse si la neotráquea fue el resultado de la contracción del conducto transplantado y la reparación espontánea por extensión de los dos extremos remanentes. El resultado, sin embargo, fue una sorpresa como para favorecer la exploración de la regeneración traqueal usando un segmento largo de aorta extraído de otro animal. Estos reportes permitieron desarrollar el presente estudio de investigación para implantar un tejido viable; en coincidencia con los trabajos de Martinod y col.<sup>137</sup> se prefirió un aloinjerto aórtico fresco, en vez de aorta tratada químicamente, criopreservada o liofilizada, sugiriendo un mayor estudio clínico acerca del uso de aloinjerto aórtico sin tratamiento con inmunosupresores<sup>257</sup>.

Posteriormente reportaron que el implante de segmentos aórticos alogénicos en el medio ambiente traqueal posterior a una extensa resección de la tráquea es reemplazada después de pocos meses por una nueva tráquea que presenta epitelio muco-ciliar, anillos cartilagosos y membrana posterior. El proceso observado muestra la desaparición completa del injerto transplantado y la transformación en un nuevo tejido.

El éxito del aloinjerto aórtico ha sido observado en el seguimiento de reemplazo de segmentos de aorta torácica o abdominal. En estos estudios mostraron la conservación de una estructura histológica original, a pesar de una discreta reacción inmunológica.<sup>138, 257</sup>

En acuerdo con Martinod<sup>137</sup> el reemplazo de un segmento de tráquea por un homoinjerto aórtico fresco es capaz en un periodo progresivo de tiempo, luego de la

desaparición por necrosis del injerto, la transformación de un nuevo tejido que se asemeja histológicamente a la tráquea nativa. A diferencia, no se evidenció la presencia de membrana posterior.

En coincidencia con los reportes de Martinod <sup>137</sup>, en el presente estudio se demuestra que la pérdida completa de la estructura original del tejido aórtico, es probablemente resultado de la isquemia del tejido arterial al no estar en contacto con la circulación sanguínea. La isquemia conduce a una intensa reacción inflamatoria que juega un rol intermediario, un sustrato para la aparición de nuevos tejidos. No se pudo demostrar que el epitelio que aparece es un proceso de “regeneración” que comprende áreas de escamoso y mucociliar como lo reporta Martinod. Estos procesos, si bien sorprendentes de la presente investigación, ya fueron documentados en trabajos anteriores que reportaban la destrucción electiva del epitelio traqueal o reemplazo usando homoinjertos o autoinjerto <sup>139, 161, 162, 198, 258, 259, 260</sup>.

El proceso de reparación fue documentado, pero adicionalmente se encontraron anillos cartilaginosos formados nuevamente, que nunca habían sido observados en estudios previos con ningún otro sustituto biológico <sup>137</sup>.

La literatura reporta solamente dos estudios previos al de Martinod y col., utilizando aloinjerto de aorta para reemplazar la tráquea pero en ninguno de ellos se observó la formación de cartílagos <sup>253, 254</sup>. Esta diferencia con el hallazgo entre un estudio y el otro puede ser explicada por un corto seguimiento de 14 días en el primer estudio de Carbognani y col. <sup>253</sup> y condiciones experimentales diferentes en el segundo estudio de Feito y col. <sup>254</sup> con aloinjerto arterial sin una prótesis para proteger el tejido aórtico de la respuesta inflamatoria.

Los hallazgos histológicos encontrados en el presente estudio experimental son comparables con los estudios de Martinod <sup>134, 135, 137</sup>. En los animales estudiados cuya sobrevivencia no superaron los 30 días la desaparición completa de la estructura original fue una constante siendo reemplazada por un tejido inflamatorio con densa fibrosis. Un animal

examinado a los 46 días mostró este cambio de estructura con la desaparición de la íntima, necrosis de la media, reemplazado por tejido inflamatorio, y a partir de la capa externa la aparición de un tejido de neovascularización. La primera manifestación histológica fue la presencia de islotes de cartílago inmaduro. El estudio histológico realizado en un ovino en un poco más de tres meses demostró cercano a la anastomosis proximal la desaparición del tejido aórtico, tejido de granulación exuberante, neovascularización, formación de neocartilago y la presencia de epitelio pavimentoso metaplásico. Este proceso se observó además en la parte media y distal del nuevo conducto, con persistencia de focos de aorta necrosada, con incipiente infiltrado de tejido mesenquimal y de tejido de granulación, con cartílago joven.

Martinod<sup>137</sup> postula que el medio ambiente juega un rol mayor para inducir la transformación de la estructura destacada hacia una estructura tan compleja como la tráquea con anillos cartilaginosos y membrana posterior. En este experimento, los cambios en la estructura aórtica en un tejido traqueal fue más probablemente inducido por factores ambientales. La pregunta es, si el surgimiento de estos anillos cartilaginosos fueron recientemente formados o por desplazamiento de anillos nativos hacia el área de tráquea reconstruida por un proceso de contracción en relación a como progresa la curación. Experimentos previos de otros autores avalan esta hipótesis<sup>105, 261</sup>. Tampoco se ha podido demostrar en la actual investigación de dónde proviene el cartílago, ni que el acortamiento del homoinjerto que ocurrió aproximadamente en un 20 %, sea la causa que genere anillos de cartílago.

Además, el mecanismo de una completa contracción de unos 5 cm del injerto aórtico puede ser excluido debido a que la regeneración del cartílago no solamente se observa en el área de las suturas sino también en el medio del segmento reemplazado.

Destaca el trabajo de Martinod, que más importante fue encontrar cartílago recién formado en diferentes etapas de maduración que van de islotes inmaduros de condrocitos a cartílago maduro, recapitulando el proceso de formación de cartílago durante el período embrionario. El hallazgo es permanente, y la pregunta es de dónde viene el

cartílago. Usaron la técnica de PCR y la identificación del cromosoma “Y” en una oveja hembra que recibió una aorta de una oveja macho, demostrando que las células cartilagosas provienen del destinatario, más probablemente, fueron células mesenquimatosas disparadas por signos locales de diferenciación.

De hecho, se desconoce que los condrocitos sean células capaces de migrar, debilitando la hipótesis de una migración a distancia desde la tráquea restante. El cartílago observado en el presente estudio de investigación fue identificado como cartílago joven reforzando este informe.

El rol de “Células Madres” y “Células progenitoras” fue descubierto en la regeneración “in situ” de áreas de destrucción de tejidos u órganos como el corazón, hígado, cerebro, riñón o más recientemente la tráquea, pero aquí se afronta un proceso distinto, ya que proviene desde otro tejido diferente a la tráquea como es la aorta jugando un rol intermediario que fue necesario para facilitar la regeneración <sup>262, 263</sup>.

La transformación de la arquitectura de un órgano puede ser obtenida a nivel molecular por factores físicos como la estimulación eléctrica por ejemplo <sup>264, 265</sup>.

Todos los medios usados que inducen a cambios en la estructura con neoformación de nuevos tejidos pueden abrir un camino importante para aplicaciones clínicas.

Martinod postula que la transformación de la arquitectura aórtica en traqueal fue más probablemente inducido por factores ambientales, concepto que no se puede demostrar en el actual estudio experimental.

En humanos, el uso de un aloinjerto aórtico fresco en lugar de una aorta no viable de banco de tejidos puede ser preferible en orden para inducir la transformación de un injerto aórtico en un tejido traqueal.

Varias propuestas con éxito limitados han sido comunicadas para reconstruir la tráquea interponiendo un injerto <sup>266</sup>. Los trabajos con aloinjertos aórticos frescos <sup>135, 267</sup> parecen ser un progreso en este campo para la regeneración traqueal sin terapia inmunosupresora. Para comprender los eventos resultantes de la regeneración traqueal desde la construcción

aórtica fueron reproducidos con diferentes resultados<sup>268</sup> para demostrar en una investigación posterior la conveniencia logística de utilizar un aloinjerto criopreservado, para reducir la reacción inmunológica del injerto<sup>269</sup> y la resistencia bacteriana<sup>270</sup>. Basaron el diseño experimental según los estudios de publicaciones previas<sup>262</sup>. Detalles menores del procedimiento fueron cambiados como el uso de sutura no reabsorbibles para confirmar el sitio de la anastomosis durante la necropsia y se adicionó una tomografía computarizada postoperatoria para la gradual regeneración traqueal.

Además, se reemplazó 6 cm de tráquea por 8 cm de injerto aórtico con el objetivo de minimizar la gran tensión del injerto que ejerce la tráquea distal al ser traccionada hacia abajo dentro de la cavidad torácica. Martinód y col.<sup>135</sup> mencionan que el autoinjerto aórtico desaparece casi completamente y es reemplazado por un extenso tejido inflamatorio después de 1 mes del implante. A diferencia de estos conceptos se coincide con los reportes de Jaillard y col.<sup>267</sup> afirmando que la aorta alogénica implantada desaparece progresivamente. Esta descripción parece contradecir lo expresado por Martinod en sus conclusiones de “regeneración traqueal a partir del injerto aórtico” y “transformar en un conducto que contiene componentes traqueales mayores”.

Exceptuando 3 de 10 animales estudiados, todos los aloinjertos aórticos mostraron no estar conectados con el tejido huésped. El área de sección abierta encontrada en el injerto aórtico de la porción distal de la vía aérea confirmó histológicamente tejido aórtico necrótico. Estas observaciones pueden representar rechazo al injerto o simplemente necrosis isquémica, como que no hubo evidencia de incorporación del injerto.

Comparativamente con estas expresiones la repuesta encontrada en el actual estudio confirma que la isquemia provoca la necrosis del tejido aórtico y sobre el sustrato de tejido de reparación aparece progresivamente epitelio y cartilago.

A 3 meses del injerto una TAC demostró una inusual neumonía basal bilateral en uno de los animales, probablemente causada por bronco aspiración de detritus del injerto aórtico necrosado. En otra oveja la Tomografía Axial Computarizada detectó dehiscencia

con el injerto aórtico enrollado en el extremo distal del stent. En concordancia con Tsukada y col.<sup>268</sup> la hipótesis que el injerto puede necrosarse y someterse a autólisis con drenaje interno o externo por expectoración y estar totalmente consecuente con “la desaparición del injerto” observado en estudios previos, queda totalmente demostrada en los diferentes tiempos de evaluación de anatomía patológica y endoscópicos.

Un cambio del eje axial de la tráquea nativa ha sido comunicado después de un injerto circunferencial traqueal<sup>32 104</sup> Los anillos nativos pueden haber sido desplazados hacia la reconstrucción por movilización según como progresara la curación. Tsukada y Osada<sup>271</sup> reportaron un cambio traqueal causado por acortamiento de la prótesis como un acordeón debido a la configuración en espiral del stent en un modelo de reconstrucción traqueal mediastinal en caninos. Desafortunadamente no hubo seguimiento radiológico en este estudio para confirmar la contracción axial de la tráquea nativa. Tsukada y col.<sup>268</sup> hacen referencia sobre otro estudio donde la TAC rastreó el movimiento de un marcador metálico revelando un acortamiento axial del área del injerto secundario al movimiento axial de la tráquea nativa. Los sitios de las anastomosis del injerto fueron claramente visibles en el momento de la escisión del tejido por la presencia de suturas no-reabsorbibles de las anastomosis y del marcador metálico. Estos datos sugieren que los cambios axiales de la tráquea son un fenómeno más probable que la regeneración de la tráquea. En una oveja normal, el ancho de un anillo cartilaginoso es 2 a 3mm con 30Kg de peso y de 4 a 6mm en 70Kg. El mecanismo del movimiento axial de la tráquea nativa es por lo menos parcialmente explicado por un crecimiento de la tráquea normal acompañado de mayor ancho de los anillos cartilaginosos. Para confirmar el proceso de cambio de la tráquea serán necesarias nuevas investigaciones utilizando un modelo animal adulto. En base a estos datos, Tsukada muestra escepticismo de la viabilidad en proveer un conducto a partir de un injerto fresco de aorta para reemplazar la tráquea, ya que en su experiencia no logró evidencias de regeneración traqueal después de la interposición de un aloinjerto aórtico<sup>268</sup>. Los datos encontrados sugieren que el aloinjerto aórtico induce a una intensa inflamación paratraqueal, finalmente para convertirse en necrosis, desprenderse y ser

expectorado, aspirado o tragado. La tráquea nativa madura, crece debajo del proceso inflamatorio paratraqueal con el consecuente acortamiento axial. Sin embargo, la experiencia recogida en el actual trabajo de investigación muestra el parcial acortamiento axial, la presencia de tejido de reparación luego de la necrosis del injerto aórtico por isquemia y la aparición de epitelio metaplásico y cartílago joven no sólo en los extremos anastomóticos sino también en el área central, sin poder explicar cuál es su origen.

Wurtz A y col.<sup>272</sup> describieron el reemplazo traqueal con un aloinjerto aórtico fresco en dos pacientes con carcinoma adenoideo quístico y mucoepidermoide extensos no resecables de la tráquea resistentes a la quimioterapia y radioterapia. Debido a la severidad de las condiciones clínicas de cada paciente, la falta de otras opciones alternativas de tratamiento y los éxitos de estas intervenciones en modelos experimentales en cerdos y ovejas, la Comisión Nacional de Asesoramiento en Bioética de Francia aprobó el trasplante. Mediante cervicoesternotomía la disección tumoral se extendió desde el segundo anillo traqueal hasta la bifurcación carinal en el primer caso; por debajo del primer anillo traqueal se extendió la resección de la tráquea hasta después del nacimiento del lóbulo superior derecho, incluyendo la lobectomía y dos cartílagos del bronquio principal izquierdo en el segundo caso.

La aorta fue provista por un donante con muerte cerebral y la restitución carinal fue realizada suturando ambos bronquios juntos, interponiendo el aloinjerto soportado por un stent de silicona bifurcado con anastomosis termino-terminal proximal y distal en el primer paciente.

La reconstrucción de la carina en el segundo caso se realizó suturando el bronquio intermedio y el bronquio fuente izquierdo juntos. Con una anastomosis termino-terminal, esta nueva carina fue luego aproximada al segmento distal del aloinjerto aórtico.

El primer paciente cursó sin incidentes el postoperatorio. La dificultad para toser fue subsanada realizando una broncoscopia todos los días durante las primeras dos semanas. En el segundo paciente presentó una complicación desconocida sobre la médula espinal debido a una isquemia aguda en el primer día de postoperatorio. Diversos factores pueden explicar esta severa complicación, incluyendo microembolia como resultado de injuria traumática

sobre la aorta ascendente; anomalía en el nacimiento de la arteria vertebral izquierda y trombosis relacionado al tumor.

Afortunadamente hubo una recuperación parcial tanto en la autonomía respiratoria como en la fuerza y función de ambos brazos.

Después de un año de la cirugía se tomaron muestras biopsias del injerto aórtico mostrando el desarrollo de epitelio respiratorio, como se observara en modelos animales, no pudiendo aclarar el origen de este nuevo tejido.

Luego de 18 meses de seguimiento no se observaron isquemia del injerto, dehiscencia de sutura, infección, rechazo, en ausencia de terapia inmunosupresora. Los soportes de silicona fueron muy bien tolerados.

Como medida de prevención se decidió no retirarlos antes de los dos años o en más, no antes de que una TAC o una BF muestre que los anillos cartilagosos nuevamente formados puedan dar firmeza a la estructura de la nueva tráquea.

Esta experiencia clínica inicial, forzada en algún aspecto ante la ausencia de otra alternativa paliativa es coincidente con el estudio experimental desarrollado en esta presentación en cuanto a la utilización de un tejido arterial como la aorta para reemplazo de la tráquea, la ausencia de vascularización, de tratamiento inmunosupresor y la presencia de epitelio respiratorio. Diferimos en el soporte interno utilizado, ya que el stent de PP de diseño propio permite mantener permeable la vía aérea por más de 18 meses en un ovino. Los reportes de stent de silicona<sup>134, 135, 137</sup> colocados endoluminal en reemplazo de segmentos de tráquea con otros tejidos por más de 6 meses provocaron la presencia de granulomas con obstrucción de la luz.

En el primer grupo la prótesis creada simulando un típico rulero abierto hacia atrás se fijó a la pared aórtica con puntos no transfixiantes cumpliendo pobremente su objetivo, en virtud que el proceso de transformación del tejido arterial, en un primer momento, debido a la reacción inflamatoria post-isquemia, con necrosis posterior del homoinjerto, la sobrevivencia de los animales de experimentación lograron superar los 30 días. La causa de este pobre resultado fue debido al desprendimiento de la prótesis de la aorta, con el consecuente colapso del injerto, obstrucción y asfixia; del mismo modo la

inestabilidad de la estructura, haciéndolo endeble en sus extremos anastomóticos, se observó mayor presencia de fístulas, posterior infección, sepsis y muerte. En el segundo grupo la respuesta fue favorable ya que el tutor interno cumplió con la hipótesis de ser un soporte eficaz permitiendo conservar la luz del injerto, el soporte de PP permaneció colocado en varias ovejas por períodos de 3, 6, 9, 12 meses, y una de ellas superó los 15 meses de evolución.

La actual investigación demostró que el tubo de PP fue incorporado en algunos casos por tejido inflamatorio de reparación, pero en la mayoría la transformación de un nuevo conducto excluyó al tutor.

La resección traqueal en adultos, en más que la mitad de su longitud original, requiere de algún tipo de injerto y técnica de reconstrucción en ausencia de este tejido<sup>14</sup>. La no colapsabilidad y la biocompatibilidad de los injertos son cruciales para los éxitos del reemplazo de tráquea. El cartílago juega el mayor rol de soporte de la luz traqueal para prevenir el colapso. Martinod utilizó recientemente un aloinjerto de aorta fresca en una oveja hembra para reemplazar la tráquea cervical de una oveja macho<sup>137</sup>. En esta investigación confirmaron la regeneración de cartílago traqueal en el injerto recuperado desde el tejido huésped de la oveja macho.

Algunos métodos para reconstrucción de injertos traqueales están orientados hacia tejidos de ingeniería, una mayor limitación es la capacidad de desarrollar adecuadamente a largo tiempo un tejido de ingeniería fortalecido como el cartílago traqueal<sup>273</sup>. A diferencia de este estudio, no se observó regeneración cartilaginosa en ninguno de los animales experimentados por Tsucada y col.<sup>268</sup>, como así también los injertos fabricados como armazón estuvieron libres de una fuente celular exógena, en la cual los stent metálicos sirvieron para mantener permeable la luz interna. Esta técnica es mucho más aceptada en series clínicas<sup>274</sup>.

Se difiere con el reporte de Tsucada y col.<sup>268</sup> ya que en la serie de la actual investigación se evidencia la presencia de nidos de cartílago joven en la mayoría de los animales que superaron los 40 días de sobrevivencia sin poder aclarar el origen de los mismos.

En la actualidad, los materiales bioabsorbibles son utilizados como un almacén para regeneración de tejidos<sup>275, 276, 277</sup>. Se investigó la utilidad de tres tipos de mallas bioabsorbibles: 1-Malla de poliglactina 910; 2-Esponja de un copolimero de L-lactide y Coprolactone (P (CL/LA)); y 3- Malla de Poli-L-Lactide (PLLA).

La absorción típica del material depende de la respuesta del tejido receptor y es aproximadamente dos veces al período de pérdida de resistencia del material. Estudios previos reportaron un retardado o rápida degradación de la poliglactina en sujetos con un medio ambiente ácido o alcalino<sup>278, 279</sup>.

En el diseño original de este estudio fueron intervenidos 8 perros para cada grupo y todos los perros en quienes se utilizó poliglactina, desarrollaron estenosis del injerto dentro de los dos meses después de la cirugía. Ese injerto de poliglactina fue absorbido más rápido de lo que presuponía y justifica este proceso a condiciones ambientales. Debido a la rápida absorción condujo a un crecimiento excesivo de tejido dentro de la luz del injerto, como resultado se observó severa obstrucción, lo que obligó a discontinuar el reemplazo de tráquea en este grupo de animales. A la luz de los hechos los biomateriales representan una línea de investigación promisoría, aunque no permite todavía ser viable en aplicación clínica, mientras que el estudio experimental que se presenta, utilizando el tejido aórtico como un sustituto demuestra ser funcional en reemplazo de un segmento de la vía aérea y avisa su utilidad en clínica.

Mukaida y col.<sup>139</sup> utilizando un alotrasplante de tráquea criopreservada mostró que el epitelio del donante se desvanece dentro de las 3 semanas de implantado, y el epitelio del receptor migra dentro del injerto hacia los sitios anastomóticos. Además, la total re-epitelización de unos 5 anillos cartilagosos ocurrió dentro de 50 días después del implante.

En un estudio previo, se confirmaron un fenómeno de epitelización de 5 cm de injerto<sup>271</sup>. Dowel y col.<sup>259</sup> reportaron la proliferación vigorosa de epitelio traqueal in vitro. Tsukada<sup>268</sup> considera apropiada la descripción de epitelización traqueal en estudios de reemplazo traqueal como “migración” y/o “puente” epitelial originado desde la tráquea nativa en el sitio de la anastomosis más que “regeneración”. Ningún estudio ha demostrado hasta ahora

cual es el origen del epitelio. Las hipótesis hasta aquí reportadas como “migración”, “regeneración” o el rol de las “células madres” necesitan de futuras investigaciones para aclarar este hallazgo que se evidencia en el propio trabajo experimental.

Hoy es posible visualizar endoscópicamente los vasos sanguíneos de la submucosa gracias a la modificación de la broncoscopia convencional mediante la broncoscopia de magnificación que incluye el sistema FICE<sup>280</sup>. Este campo hace posible observar en tiempo real el flujo de sangre de pequeños vasos por monitoreo intravenoso de ICG. Usando esta tecnología, se detectó en la superficie del injerto vasos adyacentes en la tráquea nativa pero no se observó angiogénesis en el área central por debajo de los injertos con luz infrarroja. El suministro de sangre para el injerto es esencial para el éxito del reemplazo de tráquea. Otros autores creen en otras modificaciones como un tópico adicional de crecimiento vascular endotelial sobre los injertos<sup>281</sup>.

Actualmente, las medidas cuantitativas no son factibles con esta tecnología broncoscópica, pero con el progreso futuro puede potencialmente permitir estas mediciones.

Un stent cubierto con P (CL/LA), material esponjoso que se adicionan líneas internas y externas con mallas de Poli-L-Lactide cómo material bioabsorbible puede fácilmente ser usado como prótesis traqueal. Tsukada<sup>271</sup> reporta una buena función con el material bioabsorbible por encima de 2 años después de la cirugía.

Varios aspectos de la biotecnología están ganando espacio dentro de las disciplinas médicas, en cada una a diferente paso<sup>282</sup>. Esto es particularmente cierto para la cirugía torácica, la cual pesadamente depende de tecnología sofisticada. Mientras la cirugía torácica video-asistida (VATS) y robótica son herramientas para resolver ciertos problemas clínicos bien definidos, la biotecnología<sup>283</sup> es además una esperanza para encontrar su lugar en la cirugía de tórax. Sin embargo, aún cuando los tejidos de ingeniería entraron relativamente fácil en la cirugía vascular o cardiaca, la complejidad para reemplazar el tejido traqueal es prometedora, pero tentativa en fase clínica.

La tráquea representa un viejo desafío para la cirugía torácica moderna, como la longitud limita la resección, biológicamente es imposible su reemplazo<sup>284</sup>. Como temprano en el año 1950, Belsey sentó las bases para la reconstrucción de tráquea adecuada<sup>3</sup>. En la actualidad conocemos que la estrechez de la vía aérea, la rigidez lateral, la flexibilidad vertical y la curación de la anastomosis tiene prioridad sobre el fortalecimiento inmediato de la integridad de la mucosa<sup>285</sup>. La importancia de la relación geométrica de los márgenes anastomóticos fue recientemente reportado, poniendo de relieve la combinación de factores mecánicos y biológicos. Hasta el momento, la anastomosis de la tráquea huésped con la prótesis (neotráquea) en forma telescópica interna es el mejor resultado a largo plazo<sup>286</sup>. Sin desconocer estos resultados bibliográficos la relación geométrica implicada en el actual trabajo experimental es de una anastomosis no telescopada, término terminal con diferencias en los diámetros entre la tráquea nativa del receptor y el injerto aórtico del dador.

Los resultados obtenidos avalan el uso de la técnica de anastomosis no telescopada.

Dos observaciones completamente inesperadas e incidentales fueron observadas<sup>140, 286</sup> dentro y alrededor de la neotráquea, que pueden ahora ser explicadas por la existencia de “Scs” (Células progenitoras de tejidos específicos no diferenciadas) en la región<sup>287</sup>.

Con fines de generar un tejido de ingeniería, un segmento de tráquea fue recuperado de un órgano donante humano y el tejido fue completamente descelularizado usando detergentes y enzimas para prevenir el rechazo inmune subsiguiente. Células epiteliales autólogas y células madres (SC) derivados de condrocitos fueron aislados desde el huésped, expandidos y caracterizados en el laboratorio. Las células fueron incorporadas sobre la matriz del donante usando un sistema de birreactor ingenioso<sup>288</sup> diseñado para permitir el cultivo de tipos de células diferentes, transferir nutrientes y maduración en 3D. El injerto fue luego usado para reemplazar el bronquio fuente izquierdo del receptor. El órgano transplantado proporcionó inmediatamente al destinatario una completa función de la vía aérea, la cual fue rápidamente vascularizada, con propiedades mecánicas normales y estuvo libre de riesgo de rechazo<sup>277</sup>.

Un reciente reporte de Hiroshi Naito y col.<sup>289</sup> modificaron técnicas ya desarrolladas en la ingeniería de tejido cardíaco<sup>290, 291</sup> utilizando células de colágeno hidrogelado para producir un tubo traqueal con suficiente resistencia mecánica para resistir los cambios de presión negativa y positiva durante la inspiración y espiración, respectivamente. El método se basa en desarrollar una capa de fibroblastos hidrogelado mediante un sistema de cultivo y el apoyo en forma de anillo reforzado con hueso biológico de células madres mesenquimales (MSC) derivados de los osteoblastos. Los resultados no son alentadores en cuanto a las complicaciones de estenosis sobre las anastomosis y la muerte temprana de las ratas de laboratorio. Hasta la fecha, estas tecnologías de avanzadas, no se ofrecen como alternativas viables en modelos experimentales, menos aún en uso clínico, mientras que el modelo experimental desarrollado en el presente estudio, con el reemplazo de tráquea con homoinjerto de aorta torácica fresca, soportado por un tutor de PP de propio diseño permite mantenerse funcional por más de 18 meses y ser un conducto que se asemeja a la tráquea nativa.

# ***CONCLUSIONES***

## **9. CONCLUSIONES**

- Este estudio confirma que un homoinjerto con aorta puede reemplazar un largo segmento de tráquea en un modelo ovino, transformándose en un conducto funcional que contiene componentes tisulares traqueales. Estos tejidos son relativamente inmaduros y el nuevo conducto respiratorio que se forma no es una réplica exacta de una tráquea en su estructura y función de la tráquea nativa, pero ha sido un sustituto biológico viable que permitió sin complicaciones la sobrevivencia por más de 18 meses.

- La transferencia del homoinjerto pudo ser realizada sin vascularización.
- Como consecuencia de la isquemia, el tejido aórtico desapareció en forma progresiva y completa.

- El procedimiento estuvo libre de terapia inmunosupresora.
- No hubo evidencias de rechazo agudo del implante.
- La permeabilidad del homoinjerto aórtico se logró mediante un Stent de PP medicinal de diseño propio. Su efectividad queda demostrada cuando el soporte se colocó internamente (Grupo B), y fue de pobres resultados cuando se fijó externamente (Grupo A).

- En este estudio experimental se confirma la presencia de componentes traqueales como son el epitelio respiratorio y el cartílago hialino en distintas etapas de maduración. No se pudieron aclarar los mecanismos biológicos de este proceso, considerando la hipótesis en favor de la presencia de Células madres (“SC”) y Células progenitoras de tejidos específicos no diferenciadas (“Scs”) que aportan las teorías de regeneración, migración o acortamiento del injerto.

- El comportamiento del injerto mostró que lateralmente tuvo la rigidez apropiada, no así respecto a la flexibilidad longitudinal.

- Este modelo experimental permitió expulsar las secreciones con la

tos, pero asimismo se comprobó que al momento de expulsar los fragmentos de aorta necrosada, no solamente se expulsaban con la tos, sino también hubo evidencias de broncoaspiración y probablemente deglución.

- El injerto mostró capacidad de hermeticidad sin integración a los tejidos, ya que el proceso de transformación sufrido por el injerto, fue la desaparición progresiva y completa del tejido aórtico, la reacción inflamatoria con neovascularización intensa y la nueva formación de epitelio y cartílago.

- Resultó un procedimiento quirúrgico sencillo de realizar con una sobrevida satisfactoria.

- El sustituto utilizado resultó ser compatible, no tóxico, no inmunogénico.

- El sustituto no sufrió deterioro en si mismo, en este caso hay un proceso de cambios por necrosis del injerto, una suerte de plantilla intermediaria para la formación de una neotráquea.

- Este trabajo demuestra la ausencia de desplazamiento del tutor de PP, con alguna irregularidad ante la resistencia ofrecida por las paredes elásticas de la aorta, que provocó el acercamiento de los extremos abiertos del tutor particularmente en la región de la anastomosis proximal.

- No pudo evitar distintos grados de estenosis.

- El proceso de necrosis aórtico para aquellos casos cuya evolución fue hacia la complicación como la fístula por isquemia, facilitó la colonización bacteriana y la infección

- No hubo acumulación de secreciones

- El homoinjerto con aorta es de construcción permanente

- El procedimiento ha sido probado, obteniéndose resultados que permiten ser aconsejado.

### **9.1- PERSPECTIVAS FUTURAS**

El trasplante de tráquea, la bioingeniería en permanente desarrollo no son todavía una verdadera alternativa como prótesis de reemplazo extenso de tráquea.

Las perspectivas futuras son la continuidad de esta investigación y avanzar con nuevas propuestas que disminuyan la morbimortalidad de este procedimiento.

Mejorar el soporte de PP haciéndolo más resistente, y su diseño de diferentes diámetros que permita la mejor adaptación a las medidas de la aorta torácica donante.

Utilizar la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la identificación del cromosoma Y utilizando la aorta de un ovino hembra y como receptor un ovino macho puede llegar a demostrar que las células cartilaginosas derivan del receptor y más probablemente células mesenquimatosas desencadenadas por signos locales de diferenciación.

Disponer del injerto para su uso programado, ya que para transferir un órgano de la misma especie en humanos debe estar sometido a las normativas de la Ley de trasplantes (donante, lista de espera); por lo que se hace imprescindible proveer el tejido aórtico desde un banco de prótesis.

Bajo esta premisa la continuidad de este trabajo sería mediante la aplicación de un homoinjerto arterial “criopreservado”.

Sin duda que la aplicación de este procedimiento en clínica es una nueva esperanza para resolver el problema del reemplazo de tráquea en humanos.

# ***BIBLIOGRAFIA***

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Bailey B.J., Kosoy J. Observations in the development of tracheal prostheses and tracheal transplantation. *Laryngoscope* 1970; 80: 1553-1565.
2. Rob C.G., Bateman G.H. Reconstruction of the trachea and cervical oesophagus. *Br J Surg* 1949; 37: 202-205.
3. Belsey R. Resection and reconstruction of the intrathoracic trachea. *Br J Surg* 1950; 38: 200-205.
4. Ferguson D.J., Wild J.J., Wangenstein O.H. Experimental resection of the trachea. *Surgery* 1950; 28: 597-619.
5. Michelson E., Solomon R., Maun L., Ramirez J. Experiments in tracheal reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 748-759.
6. Cantrell J.R., Folse J.R. The repair of circumferential defects of the trachea by direct anastomosis: experimental evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42: 589-598.
7. Grillo H.C., Dignan E.F., Miura T. Extensive resection and reconstruction of mediastinal trachea without prosthesis or graft: an anatomical study in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 741-749.
8. Mulliken J., Grillo H.C. The limits of tracheal resection with primary anastomosis. Further anatomical studies in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 55: 418-421.
9. Grillo H.C. Surgery of the trachea. *Curr Probl Surg* 1970; Jul: 3-59.
10. Fuchs JR, Hannouche D, Terada S, Vacanti JP, Fauza DO. Fetal tracheal augmentation with cartilage engineered from bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells *J Pediatr Surg* 2003; 38: 984-987.
11. Mansfield PB. Tracheal resection in infancy. *J Pediatric Surg* 1980; 15(1): 79-81.
12. Grillo H.C. Notes on the windpipe. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 9-26.
13. Rea F, Collegaro D, Loy M, et al. Bening tracheal and laryngotracheal

- stenosis. Surgical treatment and results. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22: 352-356.
14. Grillo HC: Tracheal replacement: a critical review. Ann thorac Surg 2002; 73: 1995-2004.
  15. Wain JC: Postintubation tracheal stenosis. Chest Surg Clin N Am 2003; 231-246.
  16. Grillo HC, Mathisen DJ. Surgical management of tracheal strictures. Surg Clin North Am 1988; 68: 511-24.
  17. Huang CJ. Use of the Silicon T-tube to treat tracheal stenosis or tracheal injury. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 7(4): 192-6.
  18. Grillo H.C., Dignan E.F., Miura T. Experimental reconstruction of cervical trachea after circumferential resection. Surg Gynecol Obstet 1966; 122: 733-738.
  19. Grillo H.C., Wright C.D., Vlahakes G.J., MacGillivray T.E. Management of congenital tracheal stenosis by means of slide tracheoplasty or resection and reconstruction, with long-term follow-up of growth after slide tracheoplasty. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 145-152.
  20. Refaely Y, Weissberg D. Surgical management of tracheal tumors. Ann Thorac Surg. 1997; 64:1429-1433.
  21. Edgerton M.T., Zovickian A. Reconstruction of the trachea and infraglottic larynx. Plast Reconstr Surg 1954; 13: 167-192.
  22. Grillo H.C. Circumferential resection and reconstruction of the mediastinal and cervical trachea. Ann Surg 1965; 162: 374-388.
  23. Jackson T. L., O' Brien E.J., Tuttle W., Meyer L. The experimental use of homogenous tracheal transplants in the restoration of continuity of the tracheobronchial tree. J Thorac Surg 1950; 20:598-612.
  24. Scherer M.A., Ascherl R., Geissdorfer K. Experimental biosynthetic reconstruction of the trachea. Arch Otorhinolaryngol 1986; 243: 215-223.
  25. Morfit H.M., Neerken A.J., Prevedel A. Sleeve resection of the trachea. Experimental studies on regenerative capacity and principles of reconstruction and repair. Arch Surg 1955; 70: 654-661.

26. Daniel R.A., Jr The regeneration of defects of the trachea and bronchi. An experimental study. J Thorac Surg 1948; 17: 335-349.

27. Wykoff T.W. A preliminary report on segmental tracheal prosthetic replacement in dogs. *Laryngoscope* 1973; 83: 1072-1077.
28. Keshishian J.M., Blades B., Beattie E.J. Tracheal reconstruction. *J Thorac Surg* 1956; 32: 707-727.
29. Longmire W.P., Jr The repair of large defects of the trachea. *Ann Otol Rhinol Laryng* 1948; 57: 875-883.
30. Grindlay J.H., Clagett O.T., Moersch H.J. Resection and anastomosis of the trachea: an experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1949; 58: 1225-1229.
31. Craig R.L., Holmes G.W., Shabart E.J. Tracheal resection and replacement with prosthesis. *J Thorac Surg* 1953; 25: 384-396.
32. Pressman J.J., Simon M.B. Tracheal stretching and metaplasia of the tracheal rings from cartilage to bone following the use of aortic homografts. *Am Surg* 1959; 25: 850- 856.
33. Shaw R.R., Aslami A., Webb W.R. Circumferential replacement of the trachea in experimental animals. *Ann Thorac Surg* 1968; 5: 30-35.
34. Spinazzola A.J., Graziano J.L., Neville W.E. Experimental reconstruction of the tracheal carina. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 1-13.
35. Borrie J., Redshaw N.R. Prosthetic tracheal replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 829-835.
36. Borrie J., Redshaw N.R., Dobbinson T.L. Silastic tracheal bifurcation prosthesis with subterminal Dacron suture cuffs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65: 956-962.
37. Demos N.J., Mitnick H., McCally D., Feinberg E., Mckeon J., Timmes JJ. Tracheal regeneration in long-term survivors with silicone prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 293-300.
38. Dzhafarav ChM, Perel'man MI. Replacement of the trachea with an experimental silicone prosthesis . *Grudn Khir* 1988; 5:61-7.
39. Li Q.S. Experimental replacement of the trachea by Dacron-silicone rubber prosthesis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1991; 29(6): 390-399.
40. Vondráček P, Dolezel B. Biostability of medical elastomers: a review.

- Biomaterials 1984; 5(4): 209-14.
41. Christides C, Daussy M, Abelanet R. Remplacer expérimentale de la trachée cervicale chez le chien par une prothèse en silastic. *Ann Chir Thorac Cardiovasc* 1973 ; 12(2) :187-93.
  42. Kramish D, Morfit H.M. The use of the Teflon prosthesis to bridge complete sleeve defects in the human trachea. *Am J Surg* 1963; 106:704-708.
  43. Björk V.O., Rodriguez L.E. Reconstruction of the trachea and its bifurcation. An experimental study. *J Thorac Surg* 1958; 35: 596-603.
  44. Moncrief W.H., Jr, Salvatore J.E. An improved tracheal prosthesis. *Surg Forum* 1958; 9: 350-352
  45. McCall J.W., Whitaker C.W. The use of prostheses in the larynx and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1962; 71: 397-403.
  46. Cheng W.F., Takagi H., Akutsu T. Prosthetic reconstruction of the trachea. *Surgery* 1969; 65:462-469.
  47. Aronstam E.V., Nims R.M., Winn D.F., Jr Studies in segmental replacement of the thoracic trachea. *J Surg Res* 1961; 1: 108-110.
  48. Cotton B.H., Penido J.R.F. Resection of the trachea for carcinoma. *J Thorac Surg* 1952; 24: 231-245.
  49. Neville W.E., Bolanowski P.J.P., Kotia G.G. Clinical experience with the silicone tracheal prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 604-613.
  50. Toomes H., Mickisch G., Vogt-Moykopf I. Experiences with prosthetic reconstruction of the trachea and bifurcation. *Thorax* 1985; 40: 32-37.
  51. Clagett O.T., Grindlay J.H., Moersch H.J. Resection of the trachea: an experimental study and a report of a case. *Arch Surg* 1948; 57: 253.
  52. Atamanyuk MY, Melrosev DG. The treatment of circumferential defects of the trachea. *Br. J Surg* 1965; 52:59-65.
  53. Ekeström S., Carlens E. Teflon prosthesis in tracheal defects in man. *Acta Chir Scand* 1959; 245(Suppl): 71-75.
  54. Clagett O.T., Moersch H.J., Grindlay J.H. Intrathoracic tracheal tumors: development of surgical techniques for their removal. *Ann Surg* 1952; 136: 520-

- 530.
55. Condon W.B. Regeneration of tracheal and bronchial epithelium. *J Thorac Surg* 1941; 11: 333-346.
56. Wilhelm D.L. Regeneration of tracheal epithelium. *J Path Bact* 1953; 65: 543-550.
57. Bucher R.M., Burnett E., Rosemond G.P. Experimental reconstruction of tracheal and bronchial defects with stainless steel wire mesh. *J Thorac Surg* 1951; 21: 572-583.
58. Greenberg S.D., Willms R.K. Tracheal prostheses. An experimental study in dogs. *Arch Otolaryngol* 1962; 75: 335-341.
59. Poticha S.M., Lewis F.J. Experimental replacement of the trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52: 61-67.
60. Carter M.G., Strieder J.W. Resection of the trachea and bronchi. An experimental study. *J Thorac Surg* 1950; 20: 613-627.
61. Swift E.A., Grindlay J.H., Clagett O.T. The repair of tracheal defects with fascia and tantalum mesh. *J Thorac Surg* 1952; 24: 482-492.
62. Kiriluk L.B., Merendino K.A. An experimental evaluation in the dog of bronchial transplantation, bronchial, tracheal and tracheobronchial resection with reconstruction. *Ann Surg* 1953; 137: 490-503.
63. Mendak S.H., Jr, Jensik R.J., Haklin M.F., Roseman D.L. The evaluation of various bio-absorbable materials on the titanium fiber metal tracheal prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 488-493.
64. Dodge-Khatami A., Niessen H.W., Koole L.H., Klein M.G., Van Gulik T.M and De Mol B.A. Tracheal replacement in rabbits with a new composite silicone-metallic prosthesis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2003; 11(3):245-249.
65. Beall A. C., Jr, Harrington O.B., Greenberg S.D., Morris G.C., Jr Tracheal replacement with heavy Marlex mesh. *Arch Surg* 1962; 84: 390-396.
66. Pearson F.G., Henderson R.O., Gross H.E., Ginsberg R.J., Stone RM. The reconstruction of circumferential tracheal defects with a porous prosthesis. An experimental and clinical study using heavy Marlex mesh. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg 1968; 55: 605-616.
67. Sekine T., Nakamura T., Matsumoto K., Liu Y., Ueda H., Tamura M.N., Shimizo Y. Carinal reconstruction with a Y-shaped collagen-conjugated prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1162-1168.
  68. Okumura N., Nakamura T., Natsume T., Tomihata K., Ikada Y., Shimizu Y. Experimental study on a new tracheal prosthesis made from collagen-conjugated mesh. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 337-345.
  69. Teramachi M., Okumura N., Nakamura T. Intrathoracic tracheal reconstruction with a collagen-conjugated prosthesis: evaluation of the efficacy of omental wrapping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 701-711.
  70. Bottema J.R., Wildevuur C.R.H. Incorporation of microporous Teflon tracheal prostheses in rabbits: evaluation of surgical aspects. *J Surg Res* 1986; 41: 16-23.
  71. Cull D.L., Lally K.P., Mair E.A and Daidone M. Tracheal reconstruction with polytetrafluoroethylene graft in dogs. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 899-901.
  72. Guijarro Jorge R., Sanchez-Palencia Ramos A., Cueto Ladrón de Guevara A., Marti Huedo F., De Vega M.G and Paris Romeu F. Experimental study of a new porous prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 281-287.
  73. Hasse J. Patch-closure of tracheal defects with pericardium/PTFE. A new technique in extended pneumonectomy with carinal resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 412-416.
  74. Nelson R.J., Goldberg L., White R.A., Shors E and Hirose F.M. Neovascularity of a tracheal prosthesis/tissue complex. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 800-808.
  75. Taber R.E., Tomatis L. Experimental and clinical utilization of prosthesis for replacement of the trachea. *Arch Surg* 1958; 77: 576-583.
  76. Yasargil E.E., Hess R. Beitrag zur plastischen. Überbrückung der thoracalen Trachealdefekte. *Thoraxchirurg* 1958; 5: 470-484.
  77. Jacobs J. Investigations into tracheal prosthetic reconstruction. *Laryngoscope* 1988; 98: 1239-1245.

78. Okumura N, Teramachi M, Takimoto Y, Nakamura T, Ikada Y, Shimizu Y.

- Experimental reconstruction of the intratoracic trachea using a new prosthesis made from collagen grafted mesh. *ASAIO J.* 1994; 40(3): 834-9.
79. Doss A.E., Dunn S.S., Kucera K. A., Clemson L.A., Zwischenberg J.B. Tracheal Replacements: Part 2. *ASAIO J* 2007; 53(5): 631-639.
  80. Kaiser D. Alloplastic replacement of canine trachea with Dacron. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33: 239-243.
  81. Worman L.W., Starr C., Narodick B.G. Tracheoplasty techniques for reconstruction after extensive resection. *Am J Surg* 1966; 111: 819.
  82. McCaughan J.S., Jr Tracheal reconstruction with silastic reinforced Dacron. *Arch Otolaryngol* 1968; 87: 150-151.
  83. Troján I., Kecskés L., Vécsei B., Bense S., Ordögh B., Farkas Z. Tracheal substitution in dogs with reinforced Gore-Tex prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33: 337-340.
  84. Leake D., Habal M., Pizzoferrato A., Vespucci A. Prosthetic replacement of large defects of the cervical trachea in dogs. *Biomaterials* 1985; 6: 17-22.
  85. Podoshin L., Fradis M. Reconstruction of the anterior wall of the cervical trachea using knitted Dacron. *Ear Nose Throat J* 1976; 55: 294-296.
  86. Cahan W.G. Carcinoma of intrathoracic trachea: excision and repair by tantalum gauze-fascia lata graft. *J Thorac Surg* 1952; 23: 513-527.
  87. Edgerton M. One stage reconstruction of the cervical esophagus or trachea. *Surgery* 1952; 31: 239-250.
  88. Ellis P.R., Jr, Harrington O.B., Beall A.C., Jr, DeBakey M.E. The use of heavy Marlex mesh for tracheal reconstruction following resection for malignancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 44: 520-527.
  89. Beall A.C., Jr, Harrington O.B., Greenberg S.D. Tracheal reconstruction with heavy Marlex mesh. *Arch Surg* 1963; 86: 970-978.
  90. Yeh T. J., Batayias G., Peters H., Ellison R. G. Metastatic carcinoma to the trachea: report of a case of palliation by resection and Marlex graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 886-892.
  91. Moghissi K. Tracheal reconstruction with prosthesis of Marlex mesh and

- pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 69: 499-506.
92. Pagliero K.M., Shepherd M.P. Use of stainless steel wire coil prosthesis in treatment of anastomotic dehiscence after cervical tracheal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67: 932-935.
93. Janssen LM., Van OG., Li JP., Kops N., De Groot K., Johannes W., Feenstra L: Tracheal reconstruction: Mucosal survival on porous titanium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 May; 135: 472-478.
94. Grillo H.C., McKhann C.F. The acceptance and evolution of dermal homografts freed of viable cells. *Transplantation* 1964; 2: 48-59.
95. Marrangoni A.G. Homotransplantation of tracheal segments preserved by lyophilization; an experimental study. *J Thorac Surg* 1951; 21: 398-401.
96. Greenberg S.D., Williams R.K. Tracheal reconstruction: an experimental study. *Arch Otolaryngol* 1960; 72: 565-574.
97. Bujia J., Pitzke P., Krombach F., et al. Immunological behavior of preserved human tracheal allografts: immunological monitoring of a human tracheal recipient. *Clin Transplant* 1991; 5: 376-380.
98. Jacobs J.P., Elliott M.J., Haw M.P., Bailey C.M., Herberhold C. Pediatric tracheal homograft reconstruction: a novel approach to complex tracheal stenosis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1549-1560.
99. Jacobs J.P., Quintessenza J.A., Andrews T., Burke R.P., et al. Tracheal allograft reconstruction: the total North American and worldwide pediatric experiences. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1043-1052.
100. Elliott M.J., Haw M.P., Jacobs J.P., et al. Tracheal reconstruction in children using cadaveric homograft trachea. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 707-712.
101. Davis J.S. The transplantation of free flaps of fascia. An experimental study. *Ann Surg* 1911; 54:734-748.
102. Taffel M. The repair of tracheal and bronchial defects with free fascia grafts. *Surgery* 1940; 8: 56-71.
103. Daniel R.A., Jr, Taliaferro R.M., Schaffarzick W.R. Experimental studies on the repair of wounds and defects of the trachea and bronchi. *Dis Chest* 1950; 17:

- 426-441.
- 104.** Bryant L.R. Replacement of tracheobronchial defects with autogenous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 733-740.
- 105.** Backer C.L., Mavroudis C., Dunham M., Holinger L.D. Reoperation after pericardial patch tracheoplasty. *Journal of Pediatric Surgery* 1997; 32(7): 1108-1112.
- 106.** Fonkalsrud E.W., Plested W.G., Mulder D.G. Tracheobronchial reconstruction with autologous periosteum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52: 666-674.
- 107.** Cohen R.C., Filler R.M., Konuma K., Bahoric A., Kent G and Smith C. A new model of tracheal stenosis and its repair with free periosteal grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 296-304.
- 108.** Eckersberger F., Moritz E., Wolner E. Circumferential tracheal replacement with costal cartilage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:175-180.
- 109.** Sato R., Hasegawa I., Nakagawa J. Experimental study of tracheal reconstruction. *J Thorac Surg* 1957; 34: 526-538
- 110.** Narodick B.G., Worman L.W., Pemberton A.H. Relaxation technique for tracheal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1965; 1: 190-196.
- 111.** Farkas L.G., Farmer A.W., McCain W.G., Wilson W.D. Replacement of a tracheal defect in the dog by a preformed composite graft. *Plast Reconstr Surg* 1972; 50: 238-241.
- 112.** Sabás A.A., Uez J.B., Rojas O., Inones A and Aranguren J.A. Replacement of the trachea with dura mater. Experimental work. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 761-765.
- 113.** Rush B.F., Clifton E.E. Experimental reconstruction of the trachea with bladder mucosa. *Surgery* 1956; 40: 1105-1110.
- 114.** Barker W., Litton W. Bladder osteogenesis aids tracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol* 1973; 98: 422-425.
- 115.** Jones R.E., Morgan R.F., Marcella K.L., Mills S.E and Kron I.L. Tracheal reconstruction with autogenous jejunal microsurgical transfer. *Ann Thorac Surg*

1986; 41: 636-638.

116. Ohlsen L., Nordin U. Tracheal reconstruction with perichondrial grafts. An experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1976; 10: 135-145.
117. Drettner B., Lindholm C.E. Experimental tracheal reconstruction with composite graft from nasal septum. *Acta Otolaryngol Scand* 1970; 70: 401-407.
118. Marshak G., Porter J.H., McAdams A.J. Reconstruction of the canine trachea with urinary bladder wall. *Laryngoscope* 1973; 83: 1090-1095.
119. MacHale S.J. A new technique for repairing the major air passages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 6-10.
120. Levit H. Deckung von Trachealdefecten durch line freie Plastik aus der Fascia lata femoris. *Arch Klin Chir* 1912; 97: 686-699.
121. Gebauer P.W. Further experiences with dermal grafts for healed tuberculous stenosis of the bronchi and trachea. *J Thorac Surg* 1950; 20: 628-651.
122. Evans B.H. Myxochondroma of the trachea. A case report. *J Thorac Surg* 1951; 22: 585-591.
123. Paulson D.L. Plastic reconstruction of the trachea and bronchi. *Am Rev Tuberc* 1951; 64: 477-488.
124. Abbott O.A., Van Fleit W.E., Roberto A.E. Experiences with extending the indications for the use of tracheal and bronchial grafts. *J Thorac Surg* 1955; 29: 217-237.
125. Caputo V., Consiglio V. The use of patient's own auricular cartilage to repair deficiency of the tracheal wall. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 594-596.
126. Neuhof H. Fascia transplantation into visceral defects. An experimental and clinical study. *Surg Gynecol Obstet* 1917; 24: 383-427.
127. Crafoord C., Lindgren A.G.H. Mucous and salivary gland tumours in the bronchi and trachea. *Acta Chir Scand* 1945; 92: 481-506.
128. Kimura K., Mukohara N., Tsugawa C., Matsumoto Y., Sugimura C., Murata H., Itoh H. Tracheoplasty for congenital stenosis of the entire trachea. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 869-871.
129. Idriss F.S., DeLeon S.Y., Ilbawi M.N., Gerson C.R., Tucker G.F and Holinger L. Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis

in infants

- and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 527-536.
- 130.** Backer C.L., Mavrodius C., Holinger L.D. Repair of congenital tracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002; 5: 173-86.
- 131.** Dykes E.H., Bahoric A., Smith C., Kent G and Filler R.M. Reduced tracheal growth after reconstruction with pericardium. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 25-29.
- 132.** Isugawa C., Nishijima E., Muraji T., Matsumoto Y., Yamaguchi M., Murata H., Kimura K. The use of omental pedicle flap for tracheobronchial reconstruction in infants and children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 762-765.
- 133.** Martinod E., Zakine G., Fornes P., Zegdi R., d'Audiffret A., Aupecle B., Goussef N., Azorin J., Chashques J.C., Fabiani J.N and Carpentier A. Metaplasia of aortic tissue into tracheal tissue. Surgical perspectives. *C R Acad Sci III* 2000; 323: 455-460.
- 134.** Martinod E., Zegdi R., Zakine G., Aupecle B., Fornes P., Fornes P., d'Audiffret A., Chashques J.C., Azorin J., and Carpentier A. A novel approach to tracheal replacement: The use of an aortic graft. *J Thorac Cardiovac Surg* 2001; 122:197-198.
- 135.** Martinod E., Seguin A., Pfeuty K., Fornes P., Kambouchner M., Chashques J.C., Azorin J. and Carpentier A. Long-term evaluation of the replacement of the trachea with an autologous aortic graft. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1572-1578.
- 136.** Ruiz de Villa Suárez A. Aloiñertos vasculares. Historia y utilización clínica. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2003; 4.
- 137.** Martinod E, Seguin A, Holder-Esquinasse M, Kambouchner M., Duterque-Coquillaud M., Azorin J. and Carpentier A. Tracheal regeneración following tracheal replacement with an Hallogenic aorta. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 942-948.
- 138.** Moriyama S, Utoh J, Sun LB., Tagami H., Okamoto K., Kunitomo R and Kitamura N. Antigenicity of cryopreserved arterial allografts: comparison with fresh and glutaraldehyde treated grafts *ASAIO J* 2001; 47: 202-205.
- 139.** Mukaida T., Shimizu N., Aoe M., Andou A., Date H., Moriyama S. Origin of regenerated epithelium in cryopreserved tracheal allotransplantation. *Ann*

Thorac

- Surg 1998; 66: 205-208.
- 140.** Azorin JC, Bertin F, Martinod E. Tracheal replacement with an aortic autograft Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(2):261-263.
- 141.** Davidson MB, Mustafa K, Girdwood RW. Tracheal Replacement with an Aortic Homograft. Ann Thorac Surg 2009; 88:1006-1008.
- 142.** Seguin A, Radu D, Holder-Espinase M., Bruneval P., Fialaire-Legendre A., Duterque-Coquillaud M., Carpentier A, and Martinod E. Tracheal Replacement With Cryopreserve, Decellularized, OR Glutaraldehyde-Treated Aortic Allografts. Ann Thorac Surg 2009;87:861-867
- 143.** Makris D, Holder-Espinasse M, Wurtz A, Seguin A, Hubert T, Jaillard S, Copin M.C, Jashari M, Duterque-Cpquillaud M, Martinod E, and Marquette C.H. Trachea Replacement with Cryopreserved Allogenic Aorta. Chest, January 1, 2010; 137(1): 60-67.
- 144.** Blair E. Study of the viable intercostal pedicle graft in tracheobronchial surgery. J Thorac Surg 1958; 36: 869-878.
- 145.** Akl B.F., Mittelman J., Smith D.E., Butler C. A new method of tracheal reconstruction. Ann Thorac Surg 1983; 36: 265-269.
- 146.** Watson J., Donald P.J., Gourley I.M., Pool R, and Tyler W. Composite vascularized free-rib and pleural transfer for laryngotracheal reconstruction. Otolaryngol Head Neck Surg 1983; 91: 384-395.
- 147.** Lofgren L.A., Lindholm C.E., Jansson B. Reconstruction of the airway with a composite alloplastic and autogenous graft. Acta Otolaryngol 1985; 100: 140-150.
- 148.** Nowakowski K. Beitrag zur Tracheoplastik. Arch klin Chir 1909; 90: 847-861.
- 149.** Penton R.S., Brantigan O.C. The use of a viable pedicle graft for repairing an extensive tracheobronchial defect. Ann Surg 1952; 135: 709-714.
- 150.** Narodick B.G., Pemberton A.H., Worman L.W. Tracheoplasty by means of a periosteal pedicle graft. J Thorac Cardiovasc Surg 1964; 47: 572-576.
- 151.** Kergin F.G. Carcinoma of the trachea. J Thorac Surg 1952; 23: 164-168.

- 152.** Westaby S., Shepard M.P., Nohl-Oser H.C. The use of diaphragmatic pedicle grafts for reconstructive procedures in the esophagus and tracheobronchial tree.

- Ann Thorac Surg 1982; 33: 486-490.
- 153.** Ross R.R. Repair of tracheal and esophageal defect by use of a pedicle graft. *Surgery* 1956; 39: 654-662.
- 154.** Cotton R.T. The problem of pediatric laryngotracheal stenosis: a clinical and experimental study on the efficacy of autogenous cartilaginous grafts placed between the vertically divided halves of the posterior lamina of the cricoid cartilage. *Laryngoscope* 1991; 101(Suppl):1-34.
- 155.** Fairchild F.R. Reconstruction of the trachea. *Surg Gynecol Obstet* 1927; 44: 119-122.
- 156.** Serrano A., Ortiz-Monasterio F., Andrade-Pradillo J. Reconstruction of the cervical trachea: a technique to obtain a permanently patent airway. *Plast Reconstr Surg* 1959; 24: 333-340.
- 157.** Papp C., McCraw J.B., Arnold P.G. Experimental reconstruction of the trachea with autogenous materials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 13-20.
- 158.** Krespi Y.P., Siller H.F., Baek S.M. Tracheal reconstruction with a pleuroperiosteal flap. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91: 610-614.
- 159.** Botta Y., Meyer R. Reconstruction expérimentale de la trachée par microchirurgie. *Praxis* 1978; 67: 1588-1592.
- 160.** Kon M., Van den Hooff A. Cartilage tube formation by perichondrium: a new concept for tracheal reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 791-797.
- 161.** Kato R., Onuki A.S., Watanabe M., Hashizume T., Kawamura M., Kikuchi K., Kobayashi K and Ishihara T. Tracheal reconstruction by esophageal interposition: an experimental study. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 951-954.
- 162.** Letang E., Sánchez-Lloret J., Gimferrer J.M., Ramirez J and Vicens A. Experimental reconstruction of the canine trachea with a free revascularized small bowel graft. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 955-958.
- 163.** LeJeune F., Owens N. Chronic laryngeal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1935; 44: 354-363.
- 164.** Conley J.J. Rehabilitation of the airway system by neck flaps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1962; 71: 404-410.

165. Bryce D., Lawson V. The “Trough” method of laryngotracheal reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76:793-803.
166. Kapur T.R. Tracheal injury and reconstruction. *Br J Surg* 1967; 54: 689-694.
167. Keim W.F. Total reconstruction of the cervical trachea. *Arch Otolaryngol* 1970; 91: 501-504.
168. Williams G.T. New material for a prosthesis used in tracheal reconstruction. *J Laryngol Otol* 1974; 88: 1175-1184.
169. Friedman W.A., Biller H.F., Som M.L. Repair of extended laryngotracheal stenosis. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 152-156.
170. Montgomery W.W. Reconstruction of the cervical trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1964; 73: 5-11.
171. In: Meyer R., ed. *Reconstructive surgery of the trachea*. New York: Thieme, 1982.
172. Biller H.F., Lawson W., Weisberg V. Staged repair of extensive tracheal y laryngotracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95:586-589.
173. Eliachar I., Goldsher M., Moscona A.R., Hurwitz D.J. Reconstruction of the larynx and cervical trachea with the pectoralis major myocutaneous island flap. *Head Neck Surg* 1984; 6: 880-883.
174. Ein S.H., Friedberg J., Williams W.G., Rearon B., Barker G.A and Mancer K. Tracheoplasty—a new operation for complete congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 872-878.
175. Sasaki S., Hara F., Oowa T., Eguchi T and Masaoka A. Esophageal tracheoplasty for congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 645-649.
176. Fonkalsrud E.W., Martelle R.R., Maloney J.V., Jr Surgical treatment of tracheal agenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 45: 520-525.
177. Fonkalsrud E.W., Suinida S. Tracheal replacement with autologous esophagus for tracheal stricture. *Arch Surg* 1971; 102: 139-142.
178. Mooney D.J., Vacanti J.P. Tissue engineering using cells and synthetic polymers. *Transplant Rev* 1993; 7: 153-162.
179. Vacanti C.A., Paige K. T., Kim W. S., Sakata J., Upton J., Vacanti J. P.

- Experimental tracheal replacement using tissue engineered cartilage. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 201-205.
- 180.** Sakata J., Vacanti C.A., Schloo G.C., Healy G.B., Langer R and Vacanti J. P. Tracheal composite tissue engineered from chondrocytes, tracheal epithelial cells and synthetic biodegradable scaffolding. *Transplant Proc* 1994; 26: 3309-3310.
- 181.** Tudorache I, Cebotari S, Sturz G, Kirsch L., Hurschler C., Hilfiker A., Haverich A, and Lichtenberg A. Tissue engineering of heart valves: biomechanical and morphological properties of decellularized heart valves *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 567-573.
- 182.** Jungebluth P, Go T, Asnaghi A., Bellini S., Martorell J., Chiara C., Urbani L., Ostertag H., Mantero S., Conconi M.T, and Macchiarini P. Structural and morphologic evaluation of a novel detergent-enzyme tissue-engineered trachea tubular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138 (3): 586-593
- 183.** Burket W.C. Transplantation of the trachea. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1918; 29: 35-40.
- 184.** Strandness D.E., Jr, Gustafson I.J., Payne J.T. Surgical resection of the thoracic trachea: an experimental study in dogs. *J Thorac Surg* 1957; 34: 269-277.
- 185.** Neville W.E., Bolanowski P.J.P., Soltanzadeh H. Homograft replacement of the trachea using immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 596-601.
- 186.** Nakanishi R., Shirakusa T., Takachi T. Omentopexy for tracheal autografts. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 841-845.
- 187.** Pacheco C. R., Rivero O., Porter J.K. Experimental reconstructive surgery of the trachea. *J Thorac Surg* 1954; 27: 554-564.
- 188.** Mayer E., Cardoso P.F.G., Puskas J.D., De Campos K., Dardick I and Patterson G. A. The effect of basic fibroblast growth factor and omentopexy on revascularization and epithelial regeneration of heterotopic rat tracheal isografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 180-188.
- 189.** Olech V.M., Keshavjee S.H., Chamberlain D.W., Slutsky A.S and Patterson

- G.A. Role of basic fibroblast growth factors in revascularization of rabbit tracheal autografts. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 258-264.
- 190.** Beigel A., Steffins-Knutzen R., Muller B., Schumacher U and Stein H. Tracheal transplantation. III. Demonstration of transplantation antigens on the tracheal mucosa of inbred rat strains. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 241: 1-8.
- 191.** Bujia J., Wilmás E., Hammer C., Kastenbauer E. Tracheal transplantation: demonstration of HLA class II subregion gene products on human trachea. *Acta Otolaryngol* 1990; 110: 149-154.
- 192.** Kalb T.H., Chuang M.T., Marom Z., Mayer L. Evidence for accessory cell function by class II MHC antigen-expressing airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 320- 329.
- 193.** Alonso W.A., Bridger G.P., Bordley J.E. Tracheal transplantation in dogs. *Laryngoscope* 1972; 82: 204-209.
- 194.** Greenberg S.D. Tracheal homografts in dogs. *AMA Arch Otolaryngol* 1958; 67: 577-586.
- 195.** Harrington W.T., Hung W.C., Binns P.M. Experimental tracheal homografting. *J Laryngol Otol* 1977 91: 101-110.
- 196.** Rose K.G., Sesterhenn K., Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet* 1979; 1: 433.
- 197.** Davies O.G., Edmiston J.M., McCorkle H.J. The repair of experimental tracheal defects with fresh and preserved homologous tracheal grafts. *J Thorac Surg* 1952; 23: 367-376.
- 198.** Messineo A., Filler R.M., Bahoric A., Smith C.R. Repair of long tracheal defects with cryopreserved cartilaginous allografts. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1131-1135.
- 199.** Lenot B., Macchiarini P., Dulmet E., Weiss M and Dartevelle P. Tracheal allograft replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 648-652.
- 200.** Macchiarini P. La transplantation de trachée et trachéo-oesophagienne. Berançon, France: Université Franche-Comte, 1997.

201. Nakanishi R, Hashimoto M., Muranaka H., Umesue M., Kohno H and Yasumoto K. Maximal period of cryopreservation with the bicell biofreezing Vesel for rat tracheal isografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1070-1076.
202. Messineo A., Filler R.M., Bahoric B., Smith C and Bahoric A. Successful tracheal autotransplantation with a vascularized omental flap. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1296-1300.
203. Hirata T., Yamazaki F., Fukuse T., Muro K., Yokomise H., Hirai T., Hitomi S, and Wada H. Omentopexy for revascularization of free tracheal grafts in rats. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40: 178-181.
204. Borro J.M. Successful revascularization of large isolated tracheal segments. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6:621-623.
205. Morgan E., Lima O., Goldberg M., FK, and Cooper J.D. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 204-210.
206. Fell S.C., Mollenkopf F.P., Montefusco C.M., Mitsudo S., Kamholz S.L., Goldsmith J, and Veith F.J. Revascularization of ischemic bronchial anastomosis by an intercostal pedicle flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 172.
207. Li J., Xu H., Chen H., Yang Z, and Zhang Q. Improvement of tracheal autograft survival with transplantation into the greater omentum. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1592-1596.
208. Nakanishi R., Shirakusa T., Mitsudomi T. Maximum length of tracheal autografts in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106 :1081-1087
209. Yokomise H., Inui K., Wada H., Ueda M., Hitomi S, and Itoh H. Split transplantation of the trachea: a new operative procedure for extended tracheal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 314-318.
210. Balderman S.C., Weinblatt G. Tracheal autograft revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 434-441.
211. Tojo T., Niwaya K., Sawabata N., Kushibe K., Nezu K., Taniguchi S and Kitamura S. Tracheal replacement with cryopreserved tracheal allograft: experiments in dogs. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 209-213.

- 
- 212.** Mukaida T., Shimizu N., Aoe M., Andou A., Date H., Okabe K., Yamashita M, and Ishiba S. Experimental study of tracheal allotransplantation with cryopreserved grafts. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1998; 116: 262-266.
- 213.** Murai K., Oizumi H., Masaoka T., Fujishima T., Abiko M., Shiono S, and Shimazaki Y. Removal of cartilage rings of the graft and omentopexy for extended tracheal autotransplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 776-780.
- 214.** Yokomise H., Inui K., Wada H., High dose irradiation prevents rejection of canine tracheal allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1391-1397.
- 215.** Moriyama S., Shimizu N., Teramoto S. Experimental tracheal allotransplantation using omentopexy. *Transplant Proc* 1986; 21: 296-600.
- 216.** Liu Y., Nakamura T., Yamamoto Y., Matsumoto K., Sekine T., Ueda H., Mast T, and Shimizu T. Immunosuppressant-free allotransplantation of the trachea. The antigenicity of tracheal grafts can be reduced by removing the epithelium and mixed glands from the graft by detergent treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 108-114.
- 217.** Nakanishi R., Shirakusa T., Hanagiri T. Early histopathologic features of tracheal allotransplant rejection. A study in nonimmunosuppressed dogs. *Transplant Proc* 1994; 26: 3715-3718.
- 218.** Yokomise H., Inui K., Wada H., Ueda M, and Hitomi S. Long-term cryopreservation can prevent rejection of canine tracheal allografts with preservation of graft viability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 930-934.
- 219.** Kushibe K, Nezu K, Nishizaki K., Takahama M, and Taniguchi S. Tracheal allotransplantation maintaining cartilage viability with long-term cryopreserved allografts. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1666-1669.
- 220.** Sotres-Vega A., Villalba-Caloca J., Jasso-Victoria R., Olmos J., Gaxiola-Gaxiola M., Balatazares-Lipp M., Santibañez-Salgado A and Santillan-Doherty P. Cryopreserved trachea grafts: a review of the literatura. *J Invest Surg* 2006; 19:125-135.
- 221.** Verguese S, Padmaja P and Sindhu B, Elizabeth S.J., Lesley N, and Cherian K.M. Homograft valve bank: Our experience in valve banking. *Indian Heart J*

- 2004; 56: 299-306.
- 222.** Pegg DE: The presevation of tissues for transplatación. Cell tissue Bank 2006; 7: 349-358.
- 223.** Deschamps C., Trastek V.E., Ferguson J.L., Martin W.J., ColbyT.V., Pairolero P.C, and Payne W.S. Cryopreservation of canine trachea: functional and histological changes. Ann Thorac Surg 1989; 47: 208-212
- 224.** Moriyama H., Sasajima T., Hirata S., Yamazaki K., Yatsuyanagi E, and Kubo Y. Revascularization of canine cryopreserved tracheal allografts. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1701-1706.
- 225.** Tojo T., Kitamura S., Gojo S., Kushibe K., Nezu K, and Taniguchi S. Epithelial regeneration and preservation of tracheal cartilage after tracheal replacement with cryopreserved allograft in the rat. J Thorac Surg Cardiovasc Surg 1998; 116: 624-627.
- 226.** Inutsuka K., Kawahara K., Takachi T., Okabayashi K., Shiraishi T, and Shirakusa T. Reconstruction of trachea and carina with immediate or cryopreserved allografts in dogs. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1480-1484.
- 227.** Alvarez F.A., Viqueira A., Napolitano D., Sambuelli H., Alvarellos T y Muñoz J.A. Trasplante de tráquea criopreservada sin pediculo vascular. Modelo experimental sin inmuno supresión. Rev. Argent Cirug., 2009; 97(1-2): 6-14.
- 228.** Murakawa T, Nakajima J, Motomura N, Muarakami A, and Takamoto S- Successful allotransplantation of cryopreserved tracheal grafts with preservation of the pars membranacea in nonhuman primates. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 153-160
- 229.** Hisamatsu C, Maeda K, Tanaka H, and Okita Y. Transplantation of the cryopreserved trachea allografts in growing rabbits: effect of immunosupresant. Pediatr Surg Int 2006; 22: 881-885
- 230.** Gibson T., Davis W.B., Curran R.C. The long-term survival of cartilage homografts in man. Br J Plast Surg 1959; 131: 177-187.
- 231.** Davreux C.J. Improved tracheal allograft viability in immunosuppressed rats. Ann Thorac Surg 1993; 55: 131-134.

- 
- 232.** Ueda H., Shirakusa T. Carinal transplantation. *Thorax* 1992; 47: 968-970.
- 233.** Delaere P.R., Liu Z., Sciot R., Welvaart W. The role of immunosuppression in the long term survival of tracheal allografts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1201-1208.
- 234.** Delaere P.R., Liu Z.Y., Hermans R., Sciot R., and Feenstra L. Experimental tracheal allograft revascularization and transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:728-737.
- 235.** Lyikesici T., Tucozqur B., Santi M., Isik A.F., Meteroglu F, and Elbeyli L. Two-piece cryopreserved trachea allotransplantation: an experimental study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 722-726.
- 236.** Levashov Y.N., Yablonsky P.K., Cherny S.M., Orlov S.B., Shafirovsky B.B, and Kuznetsov I.M. One-staged allotransplantation of thoracic segment of the trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis, and marked tracheal stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 383-386
- 237.** Khalil-Marzouk J.F. Allograft replacement of the trachea. Experimental synchronous revascularization of composite thyrotracheal transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 242-246.
- 238.** Macchiarini P., Lenot B., de Montpréville V., Dulmet E., Mazmanian G.M., Fattal M., Guiard F., Chapelier A, and Dartevelle P. Heterotopic pig model for direct revascularization and venous drainage of tracheal allografts. *J Thorac Cardiovasc. Surg* 1994; 108:1066-1075.
- 239.** Macchiarini P., Mazmanian G.-M., de Montpréville V.T., Dulmet M., Chapelier A, and Dartevelle P. Maximal preservation time of tracheal allografts. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1597-1604.
- 240.** Macchiarini P., Mazmanian G.-M., de Montpréville V.T., Dulmet M., Chapelier A, and Dartevelle P. Experimental tracheal and tracheoesophageal allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1037-1046.
- 241.** Couraud L., Baudet E., Martigne C., Roques X., Velly J.F., Laborde N., Dubrez F., Dromer C, and Vallieres E. Bronchial revascularization in double-lung transplantation: a series of eight patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 88-94.

242. Daly R. C., Tadjikarimi S., Khagani A., Banner N.R, and Yacoub M.H. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 885-892.
243. Strome M., Stein J., Esclamado R., Hicks D., Lorenz R.R., Braun W., Yetman R., Eliachar I, and Mayes J. Laryngeal transplantation and 40 month follow-up. *N Engl J Med* 2001; 344: 1676-1679.
244. Lundborg G. Hand transplantation. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1999; 33: 369-371.
245. Boyd C.L, and Hanselka DV: Prothesis for correction of collapsed tracheal. *Javma* 1976; 12:829-830.
246. Tovich J.V and Stashak TS: Surgical repair of a collapsed trachea caused by a lipoma in a horse. *Vet Surg.* 1984; 13: 217-221.
247. Tate L.P., Koch D.B, and Sembrat R.F. tracheal reconstruction by resection and end-to-end anastomosis in the horse. *Javma* 1981; 178, 253-258.
248. Raker CW, Manamann RA and Mc Allister ES: *Equine medicine and Surgery American Veterinary publications; Goleta, CA, 1982; 88:768-770.*
249. Robertson JT and Spurlok GH. Tracheal reconstruction in a foal. *Javma* 1886; 189: 313-314.
250. Schauwecher HH, Gerlachs S, Planch H, Bucherl ES. Isoelastic poliuretano prosthesis for segmental trachea replacement en beagle dogs. *Artif Organs* 1989;13:216218
251. Teramachi M, Nakamura T, Yamamoto Y, Kiyotani T, Takimono Y, Shimizu Y. Porous-type tracheal prosthesis sealed with collagen sponge. *Ann Thorac Surg* 1997;64:965-969
252. Agathos E.A., Tomos P., LachanasE., Gakiopoulou H., Pantopoulou A., Perrea D. Experimental Replacement of pig trachea with novel bioprosthesis from harp seal.
253. Carbognani P., Spaggiari L., Solli P., Corradi A., Cantoni A.M., Barocelli E., Tincani G., Polvani G., Guarino A, and Rusca M. Experimental trachea transplantation using a cryopreserved aortic allograft *Eur Surg Res* 1999; 31: 210-

- 215.
- 254.** Feito B.A., Rath A. M., Kambouchner M., Tremblay B., Eugene M., Marchix T., Djenandar F., Soilleux M, and Chevrel J.P. Replacement of the tracheal segment by a mixed graft (aorta and prosthesis): an experimental study in rabbits *Eur J Surg* 1999; 165:1175-1181.
- 255.** Makris D., Hoder-Espinase M., Wurtz A., Seguin A., Hubert T., Jaillard S., Copin M.C., Jashari R., Deuterque- Coquillaud M., Martinod E and Marquette C.H. Tracheal replacement with cryopreserve Allogenic aorta. *Chest* January 2010; 137:160-167.
- 256.** Martinod E., Aupecle B., Zegdi R., Formes P., Azorin J., Fabiani J.N, and Carpentier A. Remplacement segmentaire de la tracheé par une autogreffe aortique : la tracheé-artere. *Presse Med* 1999; 28:1638
- 257.** Kieffer E, Bahnini A, Koskas F, Ruotolo C, Le Blevec D, Plissonnier D. In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts: results in forty-three patients *J Vasc Surg* 1993; 17:349-356.
- 258.** Lane BP, Gordon R. Regeneration of rat tracheal epithelium after mechanical injury *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 145: 1139-1144.
- 259.** McDowell EM, Ben T, Newkirk C, Chang S, De Luca LM. Differentiation of trachea mucociliary epithelium in primary cell culture recapitulates normal fetal development and regeneration following injury in hamsters *Am J Pathol* 1987; 129: 511-522
- 260.** Hicks W, Hall L, Sigurdson L, Stewart C., Hard R., Winston J, and Lwebuga-Mukasa J. Isolation and characterization of basal cell from upper respiratory epithelium *Exp Cell Res* 1997; 237: 357-363
- 261.** Pressman JJ, Simon MB. Observations upon the experimental repair of the trachea using autogenous aorta and polyethylene tubes *Surg Gyn Obst* 1958; 106:56-62.
- 262.** Ono K, Takii T, Onozaki K, Ikawa M, Okabe M, Sawada M. Migration of exogenous immature hematopoietic cells into adult mouse brain parénquima under GFP- expressing bone marrow chimer *Biomech Biophys Res Commun* 1999; 262:

- 610-614.
- 263.** Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K., Ryan E., Wyles S., Navaratnarasah S., Jeffery R., Hunt T., Alison M., Cook T., Pusey C, and Wright N.A. Bone marrow contribuyes to renal parenchyma turnover and regeneration *J Pathol* 2001;195:229-235
- 264.** Salmons S, Sreter FA. Significance o impulse activity in the transformation of skeletal muscle type *Nature* 1976; 263: 30.
- 265.** Carpentier A, Chachques JC. Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle First successful case. *Lancet* 1985; 1: 126-127.
- 266.** Osada H Artificial Trachea *J Bronchol* 2006; 13: 39-43
- 267.** Jaillard S, Holder-Espinasse M., Hubert T., Copin M.C., Duterque-Coquillaud M., Wurtz A, and Marquette C.H. Tracheal replacement by allogenic aorta in the pig *Chest* 2006; 130(5): 1397-1404.
- 268.** Tsukada H, Ernst A, Gangadharan S., Ashiku S., Garland R., Litmanovich D, and DeCamp M. Tracheal Replacement With a Silicone-Stented, Fresh Aortic Allograft in Sheep *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 253-258
- 269.** Motomura N, Imakita M, Yutani C, Takamoto S., Kitoh Y., Tsuji T., Kawashima Y., Wada Y, and Oka T. Histologic modification by cryopreservation in rat aortic allograft *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (suppl):S168-S171.
- 270.** Lizler PY, Thomás P, Danielou E, et al. Bacterial resistance of refrigerated and cryopreserved aortic allograft in an experimental virulent infection model *J Vasc Surg* 1999; 29: 1090-1096.
- 271.** Tsukada H, Osada H. Experimental study of new trachea prosthesis: pored Dacron tube *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 877-884.
- 272.** Wurtz A, Porte H, Conti M, et al. Tracheal replacement with aortic allograft *N Engl J MED* 2006; 355: 1938-1940.
- 273.** Kojima K, Bonassar L J, Roy A K, Vacanti C A, Cortiella J. Aulolougous tissue engineered trachea with sheep nasal chondrocytes. *J thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1177-1184.
- 274.** Thornton R.H., Gordon R.L., Kerlan RK., La Berge J.M., Wilson M.W.,

- Wolanske K. A., Gotway M.B., Hasting G.S., Golden J.A. Outcomes of tracehobronchial stent placement for benign disease. *Radiology* 2006; 240: 273-282.
275. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface* 2006; 3: 589-601.
276. Sachlos E, Czernuszka JT. Making tissue engineering scaffolds works. Review on the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater* 2003; 30: 29-39.
277. Greve H. Substitution of the wall of the trachea by absorbable synthetic material. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36: 20-26.
278. Best CD, Lowe R, Shu J and Terris MK. Comparison of Brea King Strength of polyglactin mesh in urine, serum, and cell culture media. *Urology* 1999; 53: 1239-1244.
279. El-Malhrouky A, McElhaney J, Bartone FF, King L. In vitro comparison of the properties of polydioxanone, polyglycolic acid and catgut sutures in sterile and infected urine. *J Urol* 1987; 138: 913-915.
280. Ugalde-Gamboa L., Burgos-quiros., Chan-Chen C.C. Using Fice (Fuji intelligent chromo endoscopy) spectral estimation technology in the study of airway towards a better diagnosis at bronchoscopy. *Chest* 2007; 132(4):519.
281. Khatami A.D., Backer C.L., Holinger L.D., Mavroudis C., Cook K.E., Crawford S.E. Healing of free trachea autograft is enhanced by topical vascular endothelial growth factor in an experimental rabbit model. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 554-561.
282. Molnar T.F., Pongracz J.E. Tissue engineering and biotechnology in general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:1402-1410.
283. Macchiarini P, Jungebluth P., Go T., Asnaghi M.A., Rees L.E., Cogan T.A., Dodson A., Martorell J., Bellini S., Parnigotto P. P., Dickinson S.C., Hollander A.P., Mantero S., Conconi M. T., Birchall M. A. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372(9655): 2023- 2030.
284. Grillo H.C. Development of tracheal surgery: a historical review. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 610-619.

285. Szanto Z., Ferenc A., Roth E., Molnar T.F. Tracheal replacement with

- semisynthetic composite grafos in dogs. *Intl J Artif Org* 2000; 23(8): 557.
- 286.** Szanto Z., Molnar T.F. Geometry of the edges of the trachea anastomosis: is it an important issue? *Eur Cardiothorac Surg* 2006; 30: 201-202.
- 287.** Sawa Y., Tatsumi E., Funakubo A., Horiuchi T., Iwasaki K., Kishida A., Másuzawa T., Matsuda K., Nishimura M., Nishimura T., Tomizawa Y., Yamaoka T, and Watanabe H. *Journal of Artificial Organs* 2007: The year in review. *J Artif Organs* 2008; 11(1): 4-11.
- 288.** Tan Q., Steiner R., Yang L., Welti M., Neurenschwander P., Gillinger S., Weder W. Accelerated angiogenesis by continuous medium flow with vascular endothelial growth factor inside tissue-engineered trachea. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(5): 806-811.
- 289.** Naito H., Tojo T., Kimura M., Dohi Y., Zimmermann H., Eschenhagen T, and Taniguchi S. Engineering bioartificial tracheal tissue using hybrid fibroblast-mesenchymal stem cell cultures in collagen hydrogels. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011; 12:156-161.
- 290.** Naito H., Melnychenco I., Didié M., Schneiderbanger K., Schubert P., Resenkranz S., Eschenhagen T., Zimmermann W.H. Optimizing engineered heart tissue for therapeutic applications as surrogate heart muscle *Circulation* 2006; 12:172-178.
- 291.** Yildirim Y., Naito H., Didié M., Chandapillai K.B., Biermann D., Eschenhagen T., Zimmermann W.H. Development of a biological ventricular assist device (Bio VAD): preliminary data from a small animal model. *Circulation* 2007; 116:116-123.

# ***ANEXOS***

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Medidas de resumen para la variable Edad.....	74
Tabla 2:	Frecuencias absolutas para la variable edad.....	75
Tabla 3:	Medidas de resumen para la variable Peso inicial.....	75
Tabla 4:	Frecuencias absolutas para la variable peso inicial.....	76
Tabla 5:	Medidas de resumen para el variable tiempo de sobrevida.....	78
Tabla 6:	Frecuencias absolutas para el variable tiempo de sobrevida.....	78
Tabla 7:	Medidas de resumen del variable tiempo de sobrevida según el tipo de tutor.....	79
Tabla 8:	Coefficiente de correlación entre Edad, T. de sobrevida, Peso, AST y Porcentaje de estenosis.....	80
Tabla 9:	Medidas de contingencia de la variable complicaciones según el tipo de tutor.....	81
Tabla 10:	Medidas de contingencia de la variable dificultad respiratoria según el tipo de tutor.....	81
Tabla 11:	Medidas de contingencia de la variable neumonía según el tipo de tutor.....	82
Tabla 12:	Medidas de contingencia de la variable colapso del homoinjerto según el tipo de tutor.....	82
Tabla 13:	Medidas de contingencia de la variable infección según el tipo de tutor.....	82
Tabla 14:	Medidas de contingencia de la variable fistula según el tipo de tutor.....	82
Tabla 15:	Medidas de contingencia de la variable edema de pulmón según el tipo de tutor.....	83
Tabla 16:	Medidas de contingencia de la variable obstrucción aguda según el tipo de tutor.....	83
Tabla 17:	Análisis de la varianza del variable porcentaje de estenosis según el tipo de tutor.....	83
Tabla 18:	Aloinjerto con aorta (Grupo A): Supervivencia, causa de muerte, Área de sección transversal normal, área de sección transversal patológica, porcentaje de estenosis grado de estenosis.....	86

---

Tabla 19:	Aloinjerto con aorta (Grupo B): Supervivencia, causa de muerte, área de sección transversal normal, área de sección transversal patológica, porcentaje de estenosis y grado de estenosis .....	87
Tabla 20:	Medidas de resumen de la variable Área de Sección Transversal Normal.....	106
Tabla 21:	Frecuencias absolutas para la variable Área de Sección Transversal Normal.....	106
Tabla 22:	Medidas de resumen para la variable Área de Sección Transversal Normal según tipo de tutor.....	107
Tabla 23:	Medidas de resumen para el variable porcentaje de estenosis.....	108
Tabla 24:	Frecuencias absolutas para la variable Porcentaje de Estenosis.....	108
Tabla 25:	Medidas de resumen para el variable porcentaje de estenosis según el tipo de tutor.....	109
Tabla 26:	Frecuencias absolutas de animales con grado de estenosis según tipo de tutor utilizado.....	111

## **INDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1:	Lesiones postraqueotomía: Los cuatro sitios más comunes de lesión traqueal son: granuloma sobre el estoma (A); depresión posterior de la pared anterior del estoma (B); estrechamiento circunferencial a la altura del manguito (C); y granuloma polipoideo en la pared anterior a la altura del extremo del tubo (D). (De Goodman and Putman: Critical Care Imaging; 1992).....	20
FIGURA 2:	Estenosis traqueal: 3D (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).....	21
FIGURA 3:	Estenosis traqueal: 3D (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).....	21
FIGURA 4:	(A) Estenosis traqueal. Endoscopía Virtual (B) Posicionamiento bronquial de la imagen virtual (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).....	22
FIGURA 5:	(A) Estenosis traqueal. Endoscopía Virtual (B) Posicionamiento bronquial de la imagen virtual (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).....	22
FIGURA 6:	(A) Estenosis traqueal. Endoscopía Virtual (B) Posicionamiento bronquial de la imagen virtual (De Alberto Marangoni, Sanatorio Allende. Córdoba, 2008).....	23
FIGURA 7:	Videobroncofibroscopía de alta definición. Estenosis severa post – resección de tráquea. Héctor A Schiaroli: IMRC 2010.....	23
FIGURA 8:	Videobroncofibroscopía de Alta definición sistema FICE. Estenosis severa post – resección de tráquea. Héctor A. Schiaroli: IMRC 2010.....	24
FIGURA 9:	Distintos tipos de Stent y tubos en “T” de silicona Stening Srl.....	25
FIGURA 10:	(A) PTFE (B) Dacron (C) Espiral de alambre de Acero inoxidable.....	31
FIGURA 11:	(A) autoinjerto traqueal envuelto en omento. (B) Tráquea con recuperación de la vascularización por el omento.....	46

---

FIGURA 12:	Tráquea con omento previo a ser rasplantado.....	47
FIGURA 13:	Aorta torácica del donante.....	61
FIGURA 14:	Dos segmentos de aorta preparados para trasplantar.....	61
FIGURA 15:	Orificios de salida de vasos lumbares en un segmento de aorta torácica abierta.....	62
FIGURA 16:	Aorta montada sobre una camisa de jeringa realizando puntos separados de cierre de vasos lumbares con PDS 4/0.....	62
FIGURA 17:	Soporte externo de PP P fijado con puntos no transfixiantes separados al injerto aórtico.....	63
FIGURA 18:	Soporte de PP en el interior del injerto aórtico. Puntos de PDS 4/0 cerrando orificios de salida de vasos lumbares.....	63
FIGURA 19:	Injerto preparado para trasplantar con soporte Interno.....	63
FIGURA 20:	Tutor de PP que será fijado externamente al injerto aórtico.....	65
FIGURA 21:	Injerto aórtico con soporte externo de PP preparado para ser transferido.....	65
FIGURA 22:	Injerto aórtico con soporte externo de PP preparado para ser transferido mostrando la luz del tejido aórtico.....	65
FIGURA 23:	Disección de la tráquea que muestra pequeños vasos laterales que irrigan el órgano; distalmente el timo exuberante.....	65
FIGURA 24:	Anastomosis proximal de la cara posterior de la tráquea nativa con homoinjerto aórtico con tutor xterno.....	66
FIGURA 25:	Anastomosis proximal finalizada. Injerto aórtico presentado para anastomosis distal.....	66
FIGURA 26:	Disección de tráquea nativa para homoinjerto aórtico con Tutor interno.....	66
FIGURA 27:	Tráquea liberada para resecar un segmento de 5 cm.....	66
FIGURA 28:	Sección proximal de la tráquea.....	67
FIGURA 29:	Sección distal de la tráquea.....	67
FIGURA 30:	Homoinjerto con tutor interno presentado para la unión.....	67
FIGURA 31:	Anastomosis proximal traqueo – aórtica.....	67
FIGURA 32:	Anastomosis proximal finalizada.....	68
FIGURA 33:	Anastomosis distal finalizada.....	68
FIGURA 34:	Trasplaste finalizado.....	68

FIGURA 35:	Cierre con surget de PP de plano muscular anterior.....	68
FIGURA 36:	Plano muscular terminado.....	69
FIGURA 37:	Cierre de piel con surget.....	69
FIGURA 38:	Control endoscópico a los 30 días de un ovino operado con sedoanalgesia monitoreado por los Médicos Veterinarios.....	70
FIGURA 39:	Visión endoscópica sobre monitor de la torre Stors observando unión proximal del injerto aórtico.....	71
FIGURA 40:	Ganancia o Pérdida de peso considerando tipo de Tutor (Tutor externo).....	76
FIGURA 41:	Ganancia o Pérdida de peso considerando tipo de Tutor (Tutor interno).....	76
FIGURA 42:	Sexo.....	77
FIGURA 43:	Tipo de tutor.....	77
FIGURA 44:	Complicaciones.....	77
FIGURA 45:	Complicaciones según tipo de tutor.....	77
FIGURA 46:	Tiempo de sobrevida según tipo de tutor.....	79
FIGURA 47:	Matriz de Diagramas de Dispersión.....	80
FIGURA 48:	Tiempo de sobrevida según el tipo de tutor utilizado.....	84
FIGURA 49:	Broncofibroscopia n 13-30 días. Unión traqueo-aórtica proximal. Tutor de PP con ligera rotación hacia la derecha. Granuloma posterior. Luz del injerto permeable.....	90
FIGURA 50:	BFC n 13-30 días. Tapizado de reparación congestivo con focos de necrosis a nivel del sector proximal del injerto. Se observan anillos del tutor de PP, con conducto permeable.....	90
FIGURA 51:	BFC n 13 – 30 días. Granulomas de la unión proximal de la tráquea con la aorta. Se observa la permeabilidad de todo el trayecto del injerto.....	91
FIGURA 52:	BFC nº 13 - 30 días. Sector distal del injerto con tejido de reparación congestivo, necrosis aórtica, con granuloma distal a nivel posterior que obstruye parcialmente la luz de la neotráquea.....	91
FIGURA 53:	BFC nº 13 – 30 días. Unión distal de la tráquea con aorta. Granuloma de la anastomosis posterior.....	92

FIGURA 54:	BFC n° 13 – 30 días. Bronquio accesorio ubicado en región distal derecha de la tráquea.....	92
FIGURA 55:	BFC n° 13 – 30 días. Carina normal.....	93
FIGURA 56:	BFC n° 11 – 360 días. Glotis normal.....	94
FIGURA 57:	BFC n° 11. –360 días. Tercio proximal de neotráquea permeable, con restos de secreciones. Anillos de PP simulando anillos cartilagosos de la tráquea.....	94
FIGURA 58:	BFC n° 11 – 360 días. Luego de aspiración de secreciones se observa tapizado completo de la neotráquea por tejido respiratorio. Permeabilidad regular de su luz con estenosis moderada distal.....	95
FIGURA 59:	BFC n° 11 – 360 días. Tercio distal de neotráquea con estenosis moderada.....	95
FIGURA 60:	BF n° 12 – 90 días. Anastomosis proximal tapizada por un nuevo tejido. Tutor de PP expuesto. Se observa el tercio proximal y medial de la neotráquea permeable.....	96
FIGURA 61:	BFC n° 12 – 90 días. Tercio medio del injerto con conservación de la luz.Tutor de PP estable. Estenosis distal.....	97
FIGURA 62:	BFC n° 12 – 90 días. Tercio distal del injerto con estenosis leve sobre la anastomosis terminal.....	98
FIGURA 63:	BFC n° 17 – 30 días. Desaparición casi completa del Injerto aórtico. Permeabilidad regular de la luz de la neotráquea Anillos de PP sin migración, ni rotación.....	99
FIGURA 64:	BFC n° 17 – 30 días. Restos de aorta necrosada. Tejido de reparación regular, con luz del injerto conservada.....	99
FIGURA 65:	BFC n° 17 – 30 días. Segmento distal de la neotráquea con restos de aorta necrosada, tejido de reparación con ligera estenosis distal elíptica.....	100
FIGURA 66:	BFC n° 18 – 30 días. Se muestra la unión traqueo-aórtica, con el primer anillo del tutor de PP. La luz del injerto permeable. Pequeño granuloma sobre la membranosa.....	101
FIGURA 67:	BFC n° 18 – 30 días. Área central del injerto con tejido de reparación uniforme, observando distalmente estenosis leve.....	101
FIGURA 68:	BFC n° 18 -30 días. Región distal permeable, con focos de necrosis aórtica; estenosis leve de forma elíptica que permite observar	

	distalmente la tráquea nativa.....	102
FIGURA 69:	BFC n° 18 - 120 días. Neotráquea irregular con restos de aorta necrosada y secreciones mucosas.....	103
FIGURA 70:	BFC n° 18 - 120 días. Granuloma distal que obstruye parcialmente la luz de la neotráquea.....	103
FIGURA 71:	BFC n° 18 - 120 días. Granuloma distal luego de aspirar parcialmente el tejido fibrinoso que lo cubre.....	104
FIGURA 72:	BFC n° 18 - 120 días. Bronquio accesorio.....	104
FIGURA 73:	BFC n° 18 - 120 días. Carina y bronquios fuentes derecho e izquierdo.....	105
FIGURA 74:	Área de Sección Transversal (AST).....	107
FIGURA 75:	Porcentaje de estenosis dependiendo el tipo de tutor.....	109
FIGURA 76:	Grado de estenosis.....	110
FIGURA 77:	Grado de estenosis según tipo de tutor.....	110
FIGURA 78:	Macroscopía pieza fijada en formol Anastomosis proximal de la tráquea y aorta.....	113
FIGURA 79:	Macroscopía pieza fijada en formol mostrando cara anterior del injerto aórtico (A) Sección transversal del injerto con estenosis leve (B). Anastomosis proximal de la tráquea con aorta (C).....	114
FIGURA 80:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando severa estenosis del injerto aórtico.....	114
FIGURA 81:	Examen histológico mostrando (A) necrosis de la aorta, tejido inflamatorio, neovascularización y fibrosis (Hematoxilina y eosina 40 x.) (B) 100 x (C) 200 x y (D) x200.....	115
FIGURA 82:	Examen histológico mostrando necrosis del injerto aórtico (Hematoxilina y eosina; x100).....	115
FIGURA 83:	Examen histológico mostrando (A) Inflamación intensa con fibrosis y sustrato de neovascularización del injerto aórtico (Hematoxilina y eosina; x200) (B) Macroscopía del injerto aórtico fijado en formol.....	116
FIGURA 84:	Macroscopía mostrando (A) pieza fijada en formol (B) Necropsia con Fístula de la anastomosis distal de la tráquea con aorta.....	116
FIGURA 85:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Estenosis moderada del homoinjerto, exuberante tejido de granulación subyacente y el esófago (B) Anastomosis distal y proximal de la tráquea con Aorta.....	117

FIGURA 86:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Homoinjerto separado del esófago con lesión de continuidad. (B) Sección trasversal del injerto con estenosis moderada. (C) Corte longitudinal del injerto en la unión distal de la tráquea con aorta.....	117
FIGURA 87:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Block de tráquea, injerto aórtico y esófago. (B) Corte trasversal del injerto con estenosis moderada.....	118
FIGURA 88:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Corte trasversal del injerto con estenosis moderada, tejido inflamatorio subyacente, soporte de PP (B) Corte trasversal del injerto estenosado y tráquea Proximal.....	118
FIGURA 89:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A), injerto aórtico abierto Trasversal. (B) Histología con necrosis aórtica, sustrato inflamatorio subyacente con intensa neovascularización (Hematoxilina y eosina;40 x) (C) Necrosis aórtica (100 x) (D) Tejido de granulación y neovascularización (200 x).....	119
FIGURA 90:	Examen histológico del injerto aórtico mostrando necrosis, sustrato inflamatorio subyacente con intensa neovascularización (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	119
FIGURA 91:	Examen histológico del injerto aórtico mostrando necrosis (Hematoxilina y eosina; 100 x).....	120
FIGURA 92:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Block de tráquea, injerto, Esófago (B) Corte trasversal del injerto con estenosis leve (C) Corte longitudinal del Injerto con fistula a nivel de la unión distal de la tráquea con aorta.....	121
FIGURA 93:	Examen histológico del injerto aórtico mostrando (A) (B) (C) Aorta necrosada, Tejido de granulación, fibrosis, exudado fibrino leucocitario (hematoxilina y eosina; x40) (D) Aorta necrosada. Material purulento (hematoxilina y eosina; 100 x).....	121
FIGURA 94:	Examen histológico del pulmón mostrando una neumonía, alvéolos ocupados por polimorfonucleares (hematoxilina y eosina; 100x).....	122
FIGURA 95:	Macroscopía mostrando (A) Necropsia del ovino con gran hematoma anterior, contiguo al homoinjerto (B) Oveja en el internado días previos a su muerte (C) Pieza de necropsia del injerto traqueo-aórtico.....	123

FIGURA 96:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Injerto traqueo-aórtico. (B) Sección trasversal con obstrucción severa de la luz del injerto. (C) A mayor aumento obstrucción de la luz del injerto con residuos, soporte de PP, tejido de reparación, músculo adherido externamente. (D) Pieza abierto longitudinalmente con soporte de PP y residuos.....	123
FIGURA 97:	Examen histológico mostrando (A) necrosis aórtica, tejido de reparación, intensa Neovascularización (Hematoxilina y eosina; 40 x) (B) Tejido de reparación y vascularización (Hematoxilina y eosina; 100 x) (C) Necrosis aórtica (Hematoxilina y eosina; 40 x) (D) pulmón con alvéolos ocupados por plasma, edema de pulmón (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	124
FIGURA 98:	Examen histológico de pulmón mostrando alvéolos ocupados por plasma. Edema agudo (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	124
FIGURA 99:	Macroscopía de necropsia mostrando (A) (B) Homoinjerto disecado y liberado de tejidos vecinos (C) Disección cervical previa extracción del Homoinjerto aórtico (D) Block de trasplante (tráquea, injerto aórtico, músculo adherido en región anterior).....	125
FIGURA 100:	Macroscopía de necropsia mostrando(A) Acortamiento longitudinal del injerto Aórtico (B) (C) Obstrucción (D) de la luz del injerto (E) Foto del trasplante concluido 68 días previos.....	126
FIGURA 101:	Macroscopía de pieza fijada en formol mostrando (A) Sección trasversal del injerto aórtico en su porción media con severa estenosis (B) Sección distal del injerto obstruido (C) Pieza abierta con estenosis y residuos.....	126
FIGURA 102:	Examen histológico mostrando la unión proximal: Tráquea nativa con su epitelio Respiratorio; Neotráquea: Epitelio escamoso, neovascularización y tejido de reparación (Hematoxilina y eosina; 40x).....	127
FIGURA 103:	Examen histológico mostrando la unión proximal: Tráquea nativa con su epitelio Respiratorio, tejido conectivo, glándulas; Neotráquea: Epitelio escamoso, neovascularización, tejido de reparación y cartílago inmaduro. (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	127
FIGURA 104:	Examen histológico mostrando epitelio escamoso, Intensa vascularización, tejido de granulación subyacente y neocartílago (Hematoxilina y eosina; 100x).....	128

FIGURA 105:	Examen histológico mostrando epitelio escamoso, intensa neovascularización (Hematoxilina y eosina; 200 x).....	128
FIGURA 106:	Examen histológico mostrando nido de cartílago inmaduro (Hematoxilina y eosina; 100 x).....	129
FIGURA 107:	Examen histológico de la tráquea nativa a nivel de la unión proximal mostrando epitelio cilíndrico, ciliado, pseudoestratificado, tejido conectivo, glándulas y cartílago maduro (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	129
FIGURA 108:	Examen macroscópico de necropsia mostrando (A) injerto aórtico con hematoma anterior y lateral (B) Sección traqueal proximal con hematoma posterior (C) Pieza de necropsia con acortamiento longitudinal del injerto y hematoma sobre cara anterior (D) Obstrucción de la luz del injerto (E) Trasplante traqueo-aórtica 104 días previos.....	130
FIGURA 109:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando hacia la tráquea nativa epitelio respiratorio, tejido conectivo, músculo, glándulas. Hacia el injerto epitelio pavimentoso metaplásico, tejido de granulación y cartílago de neoformación (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	131
FIGURA 110:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando cartílago de la tráquea nativa en un extremo y cartílago de neoformación en el otro (Hematoxilina y eosina; 100 x).....	132
FIGURA 111:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando tejido aórtico necrosado, epitelio pavimentoso metaplásico, tejido de granulación cartílago de neoformación (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	132
FIGURA 112:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando colección abscedada entre cartílago de neoformación y tejido de granulación (Hematoxilina y eosina; 100 x).....	133
FIGURA 113:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica proximal mostrando tejido aórtico necrosado; trayecto fistuloso con absceso, epitelio pavimentoso metaplásico desprendido del tejido de granulación subyacente con exuberante neovascularización (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	133
FIGURA 114:	Examen histológico del área central del injerto mostrando tejido aórtico necrosado, desprendido de la neotráquea (Hematoxilina y eosina; 100 x).....	134
FIGURA 115:	Examen histológico del sector medio del injerto mostrando tejido de granulación exuberante con neovascularización, en la superficie colonias	

	de bacterias (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	135
FIGURA 116:	Examen histológico del área central del injerto mostrando trayecto fistuloso entre la aorta necrosada y el tejido de granulación y neovascularización reactivo (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	135
FIGURA 117:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica distal mostrando cartílago de neoformación, intensa neovascularización y absceso. (Hematoxilina y eosina; 100 x).....	136
FIGURA 118:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica distal mostrando trayecto fistulizado entre la aorta necrosada y el tejido de granulación; en el extremo la tráquea nativa (Hematoxilina y eosina; 40 x).....	137
FIGURA 119:	Examen macroscópico mostrando neotráquea sin acortamiento longitudinal con nódulo inflamatorio sobre la cara anterior en la anastomosis proximal.....	138
FIGURA 120:	Macroscopía de la pieza abierta mostrando (A) Injerto Aórtico necrosado. (B) Separación del injerto del Tejido de reparación subyacente. (C) Neotraquea con estenosis distal, tutor de PP e injerto aórtico necrosado. (D) Pieza seccionada mostrando tejido de reparación exuberante.....	138
FIGURA 121:	(A) Macroscopía de pieza de necropsia de tráquea y pulmón en formol. (B) Neotráquea con tejido de reparación con improntas de tutor de PP. Estenosis distal.....	139
FIGURA 122:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica Proximal mostrando tejido epitelial pavimentoso Metaplásico con tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 40 x).....	140
FIGURA 123:	Examen histológico de la unión traqueo - aórtica distal mostrando el tejido epitelial pavimentoso metaplásico, el tejido de reparación subyacente y la neoformación de cartílago (Hematoxilina y eosina 40 x).....	140
FIGURA 124:	Examen histológico de la unión traqueo – aórtica distal mostrando cartílago de neoformación rodeado de tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 100 x).....	141
FIGURA 125:	Examen histológico de la unión traqueo-aórtica Distal mostrando cartílago de neoformación en distintas etapas de maduración con la presencia de condroblastos rodeado de tejido de reparación colagenizado (Hematoxilina y eosina 400 x).....	141

FIGURA 126	Examen de la región media de la neotráquea mostrando Epitelio cilíndrico pseudo estratificado tapizando tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 100 x).....	142
FIGURA 127	Examen de la región media de la neotráquea mostrando epitelio cilíndrico pseudo estratificado tapizando tejido de reparación (Hematoxilina y eosina 400 x).....	142

## ABREVIATURAS

Prof.	Profesor/a
Dr.	Doctor/a
UNC	Universidad Nacional de Córdoba
FAV	Facultad de Agronomía y Veterinaria
UNRC	Universidad Nacional de Río Cuarto
NHRC	Nuevo Hospital Río Cuarto
UNT	Universidad Nacional de Tucumán
Lic.	Licenciado/a
USA	Estados Unidos de América
PP	Polipropileno
PTFE	Politetrafluoroetileno
Z	Zeta
Col.	Colaboradores
mRNA	Acido Ribonucleico mensajero
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
SRY Gen	Gen del Cromosoma Y
cGy	Centigray
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
DMSO	Dimetilsulfósido
Cm	Centímetro
IM	Intramuscular
cc/kg	Centímetro cúbico/kilogramo
mg/kg	Miligramo/kilo
EV	Vía endovenosa
O <sub>2</sub>	Oxígeno
V/O	Vía oral
PDS	Polidiaxona
BF	Broncofibroscopio
AST	Área de Sección trasversal
µm	Micra
HE	Hematoxilina-Eosina
$\bar{x}$	Cálculo de la Media
SD	Desviación estándar
SEM	Error estándar de la media

---

Test $\chi^2$	Test de Chi-cuadrado
p	Intervalo de confianza
EE	Error estandar
Min	Mínimo
Max	Máximo
CV	Coefficiente de Variación
ATS (N	Área de sección trasversal normal
AST (P)	Área de sección trasversal patológica
Est	Estenosis
Nº	Número
TAC	Tomografía Axial computarizada
(P (CL/LA))	Hidroxiapatita/L-láctico-co- $\epsilon$ -Caprolactona
PLLA	Poli-L-Láctico
FICE	Fuji inteligente cromoendoscopia
ICG	Verde Indocianino
VATS	Cirugía torácica video asistida
Scs	Células progenitoras de tejidos no específicos
SC	Células madres
3D	Tres dimensiones
MCS	Células madres mesenquimales