

UNIVERSIDAD



DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO EXPERIMENTAL COMPARATIVO DE  
NUEVOS TRATAMIENTOS ENDOUROLÓGICOS  
DE LA UROPATÍA OBSTRUCTIVA MEDIANTE  
STENTS METÁLICOS RECUBIERTOS**

**ESTHER MORCILLO MARTÍN**

Departamento de Medicina Animal: Facultad de Veterinaria, UEX

2014



Centro de Cirugía de Mínima Invasión  
Minimally Invasive Surgery Centre

*Jesús Usón*





**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO EXPERIMENTAL COMPARATIVO DE NUEVOS  
TRATAMIENTOS ENDOUROLÓGICOS DE LA UROPATÍA  
OBSTRUCTIVA MEDIANTE STENTS METÁLICOS RECUBIERTOS**

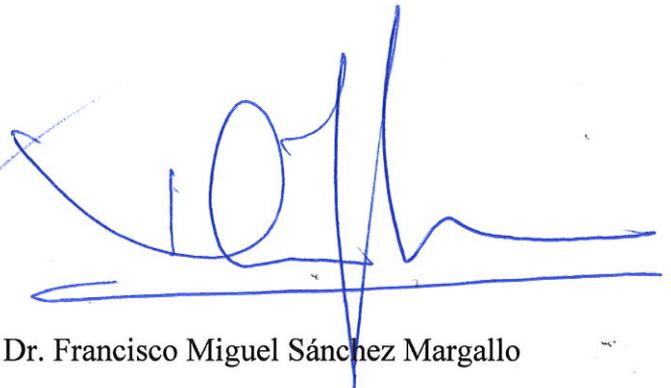
Esther Morcillo Martín

Departamento de Medicina Animal, Facultad de Veterinaria de la Universidad de Extremadura

Conformidad de los Directores:



Fdo. Dr. Federico Soria Gálvez



Fdo. Dr. Francisco Miguel Sánchez Margallo



Fdo. Dr. Jesús Usón Gargallo

2014



## TABLA DE CONTENIDOS

	<i>pág.</i>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
I. Hipótesis	9
II. Objetivos	10
<b>INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
I. Hypothesis	13
II. Objectives	14
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>15</b>
I. Vía Urinaria	15
1. Anatomía de la vía urinaria	15
2. Motilidad Pieloureteral y Peristaltismo Ureteral	32
II. Uropatía obstructiva	41
1. Etiología e incidencia de la obstrucción del tracto urinario superior	41
2. Fisiopatología y patogenia de la uropatía obstructiva	45
III. Derivaciones urinarias	61
1. Biomateriales en urología	62
2. Catéteres ureterales doble jota	68
3. Stents metálicos	79
<b>JUSTIFICACIÓN DEL MÉTODO</b>	<b>91</b>
1. Pertinencia de la actividad	91
2. Modelo animal	91
3. Planteamiento experimental	93
<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA</b>	<b>105</b>
I. Metallic ureteral stenting to avoid urothelial hyperplasia.	107
II. Evaluation in an animal model of a hybrid covered metallic stent: a new design.	115
III. Beneficial effects of preventive double-j stent placement in ureteral obstruction treatment with metal stents. A comparative animal model study.	121
<b>COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS</b>	<b>143</b>
<b>ICONOGRAFÍA.</b>	<b>147</b>
I. Grupo A	147
II. Grupo B	153
III Grupo C	159
IV Grupo D	163
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>169</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>189</b>
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>191</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>193</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>195</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>197</b>



# Abreviaturas

A. Arteria.	M. Músculo
ADH. Hormona antidiurética	ml. Mililitro.
ADN. Ácido desoxirribonucleico.	mm de Hg. Milímetros de mercurio.
AINES. Antiinflamatorio no esteroideo.	mTOR. Diana de Rapamicina en células de mamífero.
AINES. Antiinflamatorio no esteroideo.	mV. Milivoltio.
ANG-II. Angiotensina II.	NF-kB. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
ANP. Péptido natriurético.	NO- Óxido nítrico.
ARN. ácido ribonucleico	PAS. Tinción de ácido peryódico de Schiff.
Ca <sup>2+</sup> . Ión calcio.	PDGF. Factor de crecimiento derivado de plaqueta.
CDK4.	PGE. Prostaglandina.
CGRP. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.	PGF. Prostaglandina.
Cm. centímetro.	Pip. Presión intrapiélica.
CMS. Stent metálico recubierto.	PTFE. Politetrafluoroetileno.
COX. Ciclooxygenasa.	SFU. Sociedad fetal urológica.
EGF. Factor de crecimiento epidérmico.	SNA. Sistema nervioso autónomo.
EGF. Factor de crecimiento epidérmico.	Sp. Especie.
ELUS. Ultrasonografía endoluminal ureteral.	TGF-β1. factor de crecimiento transformante beta 1.
ePTFE. Politetrafluoroetileno expandido.	TSP1. Trombosponina 1.
ET-1. Endotelina 1.	TXB. Tromboxano.
Fr. French.	UE. Urografía excretora.
FSR. Flujo sanguíneo renal.	UPGR. Ureteropielografía retrógrada.
GH. Hormona del crecimiento.	UPU. Unión pieloureteral.
GH. Hormona del crecimiento.	USSQ. Cuestionario de síntomas de stents ureterales.
HE. Tinción de Hematoxilina-Eosina.	UUV. Unión ureterovesical.
HMS. Stent metálico híbrido.	V. Vena.
IFG. Índice de filtración glomerular.	VCAM-1. Molécula 1 adhesión vascular celular.
IGF1. Factor de crecimiento de la insulina.	VG. Tinción de VanGieson.
IL10. Interleuquina 10.	
JJ. Catéter doble jota.	
K <sup>+</sup> . Ión potasio.	
Lig. Ligamento	







El tratamiento de la uropatía obstructiva es difícil y, a menudo, su manejo es controvertido. La elección de las diferentes alternativas terapéuticas se realiza en función de unos parámetros bien definidos en la literatura científica, donde la localización de la obstrucción, su naturaleza benigna o maligna, el grado y la longitud de la afectación ureteral, el tiempo de evolución y el estado general del paciente son determinantes<sup>5-6</sup>.

De esta manera, dentro del armamento urológico existen multitud de abordajes para este proceso obstructivo. Los tratamientos convencionales de las estenosis ureterales requieren un abordaje quirúrgico abierto, mediante diferentes técnicas reconstructivas, que suponen elevados índices de morbilidad, de complicaciones, incremento en la estancia hospitalaria y altos costes en el sistema sanitario<sup>7-8</sup>.

El desarrollo experimentado en las últimas décadas en la tecnología aplicada a la medicina ha posibilitado el avance de la cirugía mínimamente invasiva urológica. En esta se incluye tanto la Endourología como la Laparoscopia, ambos abordajes permiten un acceso completo a la vía urinaria, y a día de hoy, están desplazando al abordaje convencional en el tratamiento de la uropatía obstructiva<sup>7-12</sup>.

Sin embargo, a pesar de las evidentes ventajas que muestra el tratamiento endourológico - reducción de la invasividad, del tiempo quirúrgico, de la estancia hospitalaria y del dolor postoperatorio - las ratios de éxito actuales oscilan entre el 55% y el 85%, lo que provoca que sea necesario implementar otras opciones terapéuticas para esta complicada afección<sup>13-16</sup>. Los casos no resueltos satisfactoriamente están asociados a factores de riesgo bien establecidos, tales como estenosis de longitud mayor de 2 cm, funcionalidad renal inferior al 25%, procesos secundarios a lesiones isquémicas o a radioterapia. Por lo tanto, la adecuada selección de

los pacientes a intervenir mediante estas técnicas será crucial a la hora de garantizar un buen resultado a largo plazo<sup>13-16</sup>.

Por todo lo anterior, el manejo de obstrucciones del tracto urinario superior puede suponer un auténtico reto, cuando se trata de pacientes en los que se prevé un pobre resultado de las técnicas anteriores; ante estenosis benignas recidivantes, cuando se trata de obstrucciones malignas con un estadio avanzado del tumor o en casos es los que el individuo presenta alto riesgo anestésico o rechaza una cirugía reconstructiva. En todas estas circunstancias el tratamiento requiere una derivación urinaria permanente: externa, mediante una nefrostomía percutánea o interna, mediante un catéter ureteral doble jota (JJ)<sup>6,8,17-18</sup>.

El manejo conservador de la uropatía obstructiva mediante derivaciones está asociado a una larga serie de inconvenientes que son bien conocidos. Así los catéteres doble jota están relacionados con una alta morbilidad. A este respecto Joshi HB *et al*, desarrollaron y validaron un cuestionario de los síntomas relacionados con los portadores de catéteres ureterales (USSQ), ampliamente utilizado por la comunidad urológica<sup>19</sup>. Según estudios clínicos recientes, los síntomas urológicos tras la disposición de un catéter ureteral JJ muestran un porcentaje de aparición de entre un 59-89%. Con una disminución de la calidad de vida de los portadores de JJ de un 38-80%, de los cuales el 70% tienen dolor grave y requieren de terapia analgésica. La afectación de la vida laboral representa hasta un 58%; mientras que un 32% de los portadores de estos catéteres afirman presentar disfunción sexual<sup>19-23</sup>. La etiología de este alto porcentaje de morbilidad asociada a los catéteres urinarios no es bien conocida, pero si se ha demostrado que uno de los factores que influyen es el incremento de la presión en la pelvis renal debida

al reflujo vesicoureteral que provocan, sobre todo durante el vaciado vesical. Otro factor es la irritación del trigono vesical a consecuencia de la porción intravesical del catéter ureteral o jota vesical. Estos dos factores por si solos pueden explicar los síntomas que se describen tras su disposición; ya que el dolor es consecuencia del incremento de la presión pélvica y los restantes síntomas son debidos al efecto irritativo que causa el extremo vesical del catéter<sup>1,24-27</sup>.

Queda demostrado por la literatura científica que los actuales catéteres doble jota, provocan un incremento de la presión intrapiélica, hidroureter, reflujo vesicoureteral y engrosamiento de la pared ureteral, con cambios histológicos en la pared ureteral y en la mucosa vesical, tras 1-3 semanas de cateterización ureteral<sup>4,26,28-29</sup>. Llegando a provocar una importante reacción inflamatoria, ulceración urotelial y metaplasia ocasional<sup>30-31</sup>. Estos efectos causan en los portadores una significativa morbilidad, incluyendo: dolor lumbar, disuria, hematuria, microhematuria, infección, nicturia, polaquiuria, tenesmo, urgencia, incontinencia, etc<sup>4,32-34</sup>.

La nefrostomía percutánea tampoco se escapa de una morbilidad asociada: extravasación de contraste por rotura del sistema colector con el posterior peligro de formación de urinoma o absceso, traumatismo vascular que conlleva hemorragia o hematoma perirrenal, hematuria transitoria, infecciones, shock séptico, obstrucción del catéter de nefrostomía, perdida accidental del catéter de drenaje<sup>35-37</sup>. Aunque una de las principales causas de que los pacientes no sean partidarios de una nefrostomía es la disminución de la calidad de vida asociada al drenaje externo de la vía urinaria<sup>38-40</sup>. Además ambos sistemas de derivación urinaria requieren de cambios temporales para disponer

nuevos catéteres, lo que perjudica la calidad de vida de los portadores de estos dispositivos<sup>37,39,41-42</sup>.

Una de las posibles soluciones terapéuticas a las estenosis ureterales refractarias al tratamiento endourológico estándar son los stents metálicos<sup>3,6,43</sup>. La primera aplicación de estos dispositivos a nivel urológico se realizó en una estenosis uretral por Milroy *et al* en 1988<sup>44</sup>. El objetivo del empleo de stents metálicos en la vía urinaria se inició tras los resultados satisfactorios obtenidos por estas prótesis en su aplicación vascular y biliar<sup>45-46</sup>. De esta manera, la disposición de un bypass interno ureteral evitaría todos los efectos adversos asociados a los catéteres doble jota y a las sondas de nefrostomía, al no provocar reflujo vesicoureteral, no irritar el cuello vesical, no requerir de punción renal, no necesitar recambio, y también permitirá disminuir los riesgos de infección al no estar en contacto con el medio externo<sup>47-48</sup>.

Sin embargo, las expectativas del correcto funcionamiento de los stents metálicos ureterales no se cumplen en el tracto urinario superior. La disposición de estos se relaciona con una alta tasa de migración y de la proliferación de una reacción hiperplásica urotelial en los extremos del dispositivo, que puede llegar a provocar la obstrucción del drenaje urinario, siendo necesarias reintervenciones para su correcto funcionamiento<sup>43,49-51</sup>.

Por lo que en este trabajo experimental pretendemos valorar diferentes abordajes terapéuticos encaminados a disminuir la formación de hiperplasia urotelial tras la disposición de un stent metálico recubierto ureteral, lo que podría beneficiar a los portadores de estos stents y ampliar el empleo de estos.

# I. Hipótesis

---

En base a la literatura científica consultada y a nuestros estudios previos en esta línea de investigación, consideramos que la hiperplasia urotelial que se produce por la disposición de un stent metálico es el resultado del efecto irritativo del stent sobre la pared ureteral; que afecta al epitelio, lámina propia y capa muscular. Esta acción se ve agravada en la región en la que la mucosa ureteral se encuentra en aposición con el stent metálico; debido a que el peristaltismo de este segmento incrementa la fricción del dispositivo contra el uréter. De este modo, la agresión continua de la pared ureteral desencadena un mecanismo de reparación exacerbado, que se caracteriza por la proliferación de la hiperplasia urotelial<sup>52</sup>.

En consecuencia, nuestra hipótesis de trabajo es la siguiente: “La alteración de la interacción entre los extremos del stent metálico recubierto, la pared ureteral y el peristaltismo ureteral disminuye la aparición de la reacción hiperplásica urotelial en los extremos del stent”.

Para comprobar nuestra hipótesis de trabajo, se propone realizar un estudio experimental en modelo animal porcino, con un modelo inducido de obstrucción ureteral, cuyo tratamiento consiste en la colocación de un stent metálico recubierto y se plantean tres métodos diferentes para alterar la interacción entre los extremos del stent metálico, el urotelio y el peristaltismo ureteral.

El primero de estos métodos consiste en la combinación entre la disposición de un stent metálico recubierto, con la realización de una endoureterotomía en cada uno de los segmentos ureterales en contacto con los extremos del stent. Con ello, se persigue inducir un segmento ureteral aperistáltico en los extremos del dispositivo, consiguiendo así, disminuir la interacción entre el

stent metálico y la pared ureteral adyacente. Este planteamiento se fundamenta en trabajos previos de nuestro grupo de investigación<sup>53-55</sup>, donde se evidenció que tras una endoureteromía no existe regeneración de la capa muscular, en su lugar, se encuentran fibras musculares fragmentadas y desorganizadas, con tejido conectivo entre estas. Debido a la incapacidad del tejido fibrótico para transmitir la onda peristáltica, se produce una alteración del peristaltismo ureteral a este nivel.

En segundo lugar, se pretende evaluar un nuevo diseño de stent metálico recubierto, el Hybrid Metallic Stent (HMS), desarrollado específicamente por nuestro grupo de investigación (U200900357) para evitar la proliferación de hiperplasia urotelial en los extremos del stent. Se trata de un stent metálico autoexpandible cubierto internamente, y cuyos extremos están libres de malla metálica y conformados por una sección tubular de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). De este modo, el ePTFE crea una zona de transición suave entre el uréter sano en aposición con el stent y la malla metálica del stent. Además, el ePTFE es un material flexible, capaz de adaptarse a la actividad peristáltica ureteral, contribuyendo así a favorecer la dinámica del sistema colector superior.

Finalmente, la tercera propuesta para evaluar nuestra hipótesis consiste en disponer un catéter ureteral doble jota tres semanas, coaxialmente al stent metálico recubierto. Los catéteres ureterales doble jota interfieren con el peristaltismo ureteral, debido a que imposibilitan que se produzca una plena coaptación de la pared ureteral. Por lo que previsiblemente la disposición temporal de un catéter ureteral doble jota asociado a un stent metálico ureteral podría disminuir la formación de hiperplasia urotelial reactiva.

# II. Objetivos

---

- 1.** La valoración de una nueva terapia combinada endourológica que reduzca la reacción hiperplásica urotelial provocada por la disposición de stents metálicos en el tratamiento de la uropatía obstructiva de la vía urinaria superior.
- 2.** La evaluación de un novedoso diseño de stent metálico ureteral, recubierto, híbrido y dinámico cuya finalidad es aminorar la formación de hiperplasia urotelial asociada a la disposición de stents metálicos ureterales.
- 3.** La valoración de la efectividad de la disposición coaxial de un catéter ureteral doble jota durante 3 semanas para reducir la formación de hiperplasia urotelial tras la liberación de un stent metálico en el tratamiento de la uropatía obstructiva superior.
- 4.** La comparación de la capacidad de disminución de los efectos adversos de los stents metálicos ureterales entre las 3 opciones terapéuticas planteadas: la endoureterotomía en los extremos del stent metálico, el innovador diseño de stent metálico ureteral y la disposición coaxial de un catéter ureteral doble jota.

# Introduction

The treatment of obstructive uropathy is difficult, and its management is often controversial. The different therapeutic alternatives are chosen depending on some well-defined parameters in scientific research files, in which the location of the obstruction, its benign or malignant nature, the degree and length of the ureteral involvement, evolution and patient's general condition are determinants<sup>5-6</sup>.

Thus, there are multiple approaches for this obstructive process in the urological armamentarium. Conventional treatments of ureteral stenosis require an open surgical approach through different reconstructive techniques which involve high morbidity rates, complications, longer hospital stay and high costs for the health system<sup>7-8</sup>.

The development of medicine-applied technology in the last decades has made minimally invasive urological surgery progress. Endourology and laparoscopy are included in this. Both techniques allow complete access to urinary tract and are nowadays replacing the conventional approach in the treatment of obstructive uropathy<sup>7-12</sup>.

The evident advantages of endourological treatment are numerous. These are decreased invasibility, operative time, hospitalization and post-surgical pain. However, the present success rates vary between 55 and 85%, making it necessary to introduce other therapeutic options for this complicated disorder. The non-successfully solved cases are associated with well-defined risk factors, such as over 2 cm stenosis, renal function under 25%, secondary processes to ischemic lesions or radiotherapy. Consequently, a proper selection of the patients to be treated by these techniques is essential to ensuring good long-term results<sup>13-16</sup>.

The management of obstructions in the upper urinary tract can thus represent a real challenge when

dealing with patients in which a poor result of the former techniques is foreseen: in the face of relapsing benign stenoses, malignant obstructions with an advanced tumor stage, or cases in which the subject is at high anesthetic risk or rejects reconstructive surgery. Under all these circumstances, treatment requires a permanent urinary diversion: external - through percutaneous nephrostomy - or internal - through a double J ureteral catheter (JJ)<sup>6,8,17-18</sup>.

The conservative management of obstructive uropathy through diversions is associated with a great number of well-known disadvantages. Double J catheters are thus related to high morbidity. In this sense, Joshi HB *et al* developed and validated a questionnaire of the symptoms related to ureteral catheter carriers<sup>19</sup> (USSQ), which is widely used by the urological community. According to recent studies, urological symptoms after placement of a JJ ureteral catheter appear in 59-89% of cases. The quality of life of JJ carriers decreases in 38-80%. 70% of them suffer from severe pain and require analgesic therapy. Impairment of their work life reaches 58%, and 32% of JJ catheter carriers state that they suffer from sexual dysfunction<sup>19-23</sup>. The etiology of this high morbidity percentage associated with urinary catheters is not well known, but it was shown that one of the factors involved is an increase in renal pelvis pressure due to the vesicoureteral reflux they provoke, especially during vesical emptying. Another factor is irritation of the *trigonum vesicae*, a consequence of the ureteral catheter intravesical section (vesical J)<sup>1,24-27</sup>. These two factors alone may explain the symptoms described after placement. Pain is caused by an increase in pelvic pressure and the remaining symptoms are due to the irritating effect provoked by the vesical J of the catheter<sup>1,24-27</sup>.

Various research files show that current double J catheters increase intrapelvic pressure and cause hydroureter, vesicoureteral reflux and enlargement of

the ureteral wall with histological changes in the ureteral wall and vesical mucosa after 1-3 weeks of ureteral catheterization<sup>4,26,28-29</sup>. This causes an important inflammatory reaction, urothelial ulceration and occasional metaplasia<sup>30-31</sup>. These effects cause significant morbidity in their carriers, that is: lumbar pain, dysuria, hematuria, microhematuria, infection, nycturia, pollakiuria, tenesmus, urgency, incontinence, etc<sup>4,32-34</sup>.

Percutaneous nephrostomy cannot avoid an associated morbidity either: contrast extravasation due to rupture in the collection system (at later risk of urinoma or abscess formation), vascular trauma leading to perirenal bleeding or hematoma, temporary hematuria, infections, septic shock, obstruction in nephrostomy catheter, accidental loss of drainage catheter<sup>35-37</sup>. However, one of the main reasons for patients not wanting nephrostomy is a decrease in their quality of life, associated with the external drainage of the urinary tract<sup>38-40</sup>.

In addition, both urinary diversion systems require some temporary changes in order to place new catheters. This worsens quality of life in the carriers of these devices<sup>37,39,41-42</sup>.

One of the possible therapeutic solutions for ureteral stenoses refractory to standard

endourological treatment is metal stents<sup>3,6,43</sup>. These devices were first used in a urethral stenosis by Milroy *et al* in 1988<sup>44</sup>. Metal stents in urinary tract started to be used after the positive results obtained by these prostheses in their vascular and biliary application<sup>45-46</sup>. In this way, placing an internal ureteral bypass would avoid all adverse effects associated with JJ catheters and nephrostomy catheters, because they do not cause vesicoureteral reflux, do not irritate the vesical neck, do not require any renal puncture and do not need to be replaced. An internal ureteral bypass will also help to reduce infection risks, as it is not in contact with the external environment<sup>47-48</sup>.

However, expectations about the correct functioning of ureteral metal stents are not met for the upper urinary tract. Their placement is related to a high migration rate and the growth of an urothelial hyperplasia reaction at the device ends. This may cause urinary drainage obstruction and require further interventions to restore their proper functioning<sup>43,49-51</sup>.

Consequently, in this experimental work we intend to assess different therapeutic approaches aimed at reducing urothelial hyperplasia growth after placing a ureteral coated metal stent. This could benefit the carriers of these stents and expand their use.

# I. Hypothesis

---

According to the research files consulted and to our previous studies on this line of research, we consider that the urothelial hyperplasia caused by the placement of a metal stent is the result of the stent irritative effect on the ureteral wall. This damages epithelium, lamina propria and muscular layer. This action is more severe in the area where ureteral mucosa is apposed to the metal stent, because peristalsis in this section increases device friction against ureter. Continued aggression of the ureteral wall thus provokes an exacerbated reparation mechanism characterized by the growth of urothelial hyperplasia<sup>52</sup>.

Consequently, our working hypothesis is as follows: "A disruption in the interaction between the ends of the coated metal stent, the ureteral wall and ureteral peristalsis decreases the onset of urothelial hyperplasia reaction at the stent ends".

In order to prove our working hypothesis, we propose to perform an experimental study on a swine animal model, using an induced model of ureteral obstruction. Its treatment consists of placing a coated metal stent. Three different methods are suggested in order to alter the interaction between metal stent ends, urothelium and ureteral peristalsis.

The first method consists of combining the placement of a coated metal stent and performing an endoureterotomy in each one of the ureteral sections contacting the stent ends. It is thus intended to induce a non-peristaltic ureteral section at the device ends. Consequently, the interaction between metal

stent and adjacent ureteral wall is decreased. This proposal is based on previous works by our research group<sup>53-55</sup>, which showed that there is no smooth muscle regeneration after endoureterotomy. Fragmented and disorganized muscle fibers intermingled with connective tissue appear instead. Due to the inability of fibrous tissue to transmit the peristaltic wave, an alteration of ureteral peristalsis at this level is produced.

Secondly, we intend to assess the Hybrid Metallic Stent (HMS), a new design of coated metal stent, especially developed by our research group (U200900357) to avoid urothelial hyperplasia growth at stent ends. This is an internally coated self-expanding metal stent. Its ends are metal-mesh-free and are formed by a tubular section of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE). ePTFE thus creates an area of smooth transition between the healthy ureter apposed to the stent and the stent metal mesh. In addition, ePTFE is a flexible material, able to adjust to ureteral peristaltic activity, thus helping to favor the dynamics of the upper collecting system.

Finally, the third proposal to assess our hypothesis consists of placing a double J ureteral catheter for three weeks, coaxially to the coated metal stent. Double J ureteral catheters interfere with ureteral peristalsis, as they make a complete coaptation of the ureteral wall impossible. Therefore, it is possible that temporary placement of a double J ureteral catheter associated with a ureteral metal stent could reduce reactive urothelial hyperplasia formation.

# II. Objectives

---

- 1.** The assessment of a new combined endourological therapy which reduces urothelial hyperplastic reaction through the placement of metal stents for the treatment of obstructive uropathy in the upper urinary tract.
- 2.** The assessment of a new design of coated, hybrid and dynamic ureteral metal stent. The aim is to decrease urothelial hyperplasia formation associated with the placement of ureteral metal stents.
- 3.** Determine whether coaxial placement of a double J ureteral catheter for 3 weeks reduces urothelial hyperplasia formation after placing a metal stent for the treatment of upper obstructive uropathy.
- 4.** The comparison of the ability to reduce adverse effects of ureteral metal stents between the 3 therapeutic choices proposed: endoureterotomy at the metal stent ends, the innovative design of the ureteral metal stent and the coaxial placement of a double J ureteral catheter.

## I. Vía Urinaria

El aparato urinario es el conjunto de órganos cuya finalidad es la producción y evacuación de la orina, eliminando sustancias del medio interno y regulando el volumen y la composición de los líquidos corporales, contribuyendo así, a la homeostasis del organismo<sup>56</sup>.

Consta de dos componentes fundamentales: los riñones, órganos productores de la orina, y las vías urinarias, que vehiculan este producto hacia el exterior. Las vías urinarias se dividen a su vez, en dos tramos: las vías urinarias altas o sistema colector superior, que comprenden los túbulos colectores, los cálices renales, la pelvis renal y el uréter, y las vías urinarias bajas, constituidas por la vejiga de la orina y la uretra<sup>56</sup>.

Este capítulo tiene como propósito la descripción de la anatomía e histología de la vía urinaria, así como el estudio de la motilidad pieloureteral y el peristaltismo ureteral; resaltando con mayor énfasis el sistema colector superior en la sp. humana, pero haciendo referencia a las diferencias más importantes que acontecen en las especies animales de laboratorio, con especial mención a la sp. porcina.

### 1. Anatomía de la vía urinaria.

#### 1.1. Vía urinaria superior

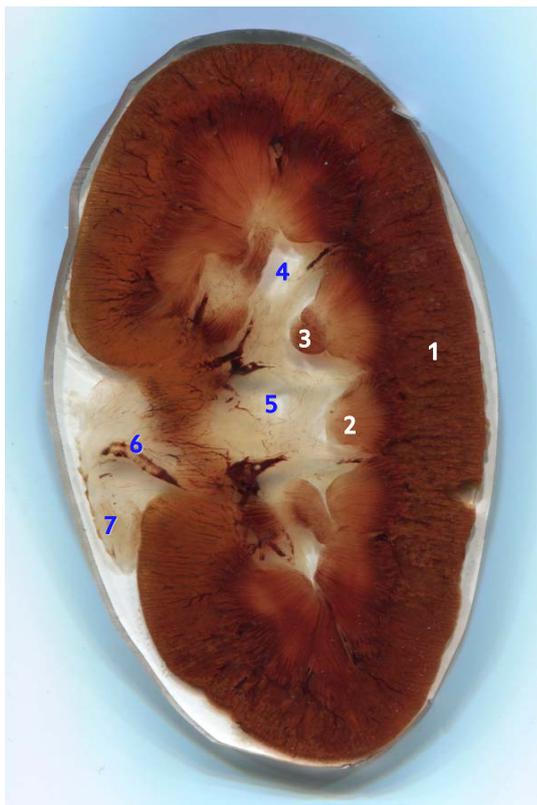
##### Túbulos renales.

El sistema colector superior, comienza en la propia nefrona (*Nephronum*), en los conductos o túbulos colectores renales (*Tubulus renales colligeus*)<sup>56</sup>. Esta estructura microscópica, localizada en la médula renal (*Medulla renalis*), tiene a su cargo el drenaje de la orina procedente de varias nefronas y desemboca en un compartimento mayor, ubicado en las papilas renales (*Papilla renal*)<sup>57</sup>, que se denomina conducto papilar (*Ductus papillares*). Varios conductos papilares desembocan a su vez en el área cribosa (*Area cribosa*), que a través de unas minúsculas aperturas a modo de ranura, los agujeros papilares (*Foramina papillaria*), drena la orina en el sistema pielocalicial<sup>57-58</sup> (FIGURA 1).

##### Sistema Pielocalicial.

En la sp. humana, el sistema colector pielocalicial incluye desde los cálices renales menores (*Calices renales menores*) hasta la pelvis renal (*Pelvis renalis*), que representa la dilatación proximal del uréter (*Ureter*). Posee una porción intrarrenal, que ocupa buena parte del seno renal (*Sinus renalis*), quedando rodeada por grasa y delimitada por los grandes vasos renales, y una porción que sobresale a través del hilio renal (*Hilum renale*) o porción extrahiliar, donde la pelvis renal se continua con el uréter<sup>56</sup>.

Los cálices renales menores tienen forma de embudo, con una sección ensanchada que se acopla al contorno de la papila renal, denominada fórnix y una sección estrechada o infundíbulo, que confluye con el resto para formar los cálices renales mayores (*Calices renales mayores*)<sup>56</sup>.



**FIGURA 1.** Corte longitudinal de riñón porcino. 1. Corteza renal. 2. Pirámides renales. 3. Papila renal. 4. Cáliz renal. 5. Porción intrarrenal de la pelvis renal. 6. Porción extrarrenal de la pelvis renal. 7. Uréter.

El número de cálices renales menores puede ser variable; pero generalmente oscila entre siete y doce<sup>59</sup>. En cuanto a los cálices renales mayores, lo más frecuente es que existan tres: superior (*Calyx superior*), medio (*Calyx medius*) e inferior (*Calyx inferior*); aunque es posible encontrar entre dos y cinco. La unión de los cálices renales mayores constituye la pelvis renal<sup>56</sup>.

La morfología del sistema pielocalicial en la sp. humana no guarda un patrón establecido, sino que puede ser muy variable, de acuerdo al número de cálices renales menores y mayores, la distribución de los mismos y su longitud. Diversos autores han tratado de aportar una clasificación acertada para recoger las diferentes variaciones en la anatomía<sup>59-62</sup>. Aunque no existe un consenso sobre cuál de estas

categorizaciones es la más útil, sí aparece cierta tendencia en la literatura científica a emplear la clasificación que recoge tres tipos de sistema pielocalicial<sup>56,63</sup>; puesto que otros sistemas que contemplan mayor número de categorías, podrían sintetizarse en los tres grandes grupos propuestos por Sokolowska-Pituchowa *et al*<sup>63</sup>, como se recoge en la

**TABLA 1.**

La sp. porcina es la única de entre los animales de laboratorio, a excepción de los primates, que posee un riñón multipapilar similar al de la sp. humana<sup>64-65</sup>. Por este motivo, la morfología del sistema pielocalicial en los suidos es la más parecida de todos los animales de experimentación, a la de la sp. humana. Aunque bien es cierto, que el patrón de distribución de los cálices renales; así como la morfología del sistema pielocalicial en la especie porcina es, si cabe, más dispar que en la sp. humana<sup>63-64</sup>. Generalmente, el número de cálices renales menores es más abundante, debido a que también posee un mayor número de papilas renales simples y compuestas, pudiendo oscilar entre 4 y 16, aunque más frecuentemente se encuentran entre 8 y 12<sup>63,66</sup>. Es característico en esta especie, que los cálices renales menores puedan desembocar en cualquiera de las estructuras que conforman el sistema pielocalicial. Así, pueden drenar orina a los cálices renales mayores, que derivan a su vez en la pelvis renal; también pueden fusionarse varios cálices renales menores formando un cáliz renal mayor primario que desemboca en otro cáliz renal mayor secundario, que drena a la pelvis renal; o bien, los cálices renales menores pueden desembocar directamente en la pelvis renal<sup>63</sup>. Esta disparidad morfológica en el sistema canalicular que conforma el sistema pielocalicial de los suidos ha tratado de ser clasificada por varios autores<sup>63,66</sup>.

Independientemente de las categorías de estas clasificaciones, con mayor frecuencia la pelvis renal porcina se caracteriza por ser más voluminosa

CLASIFICACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DEL SISTEMA PIELOCALICIAL EN EL SER HUMANO				
AUTORES	Piasecki <i>et al</i> <sup>59</sup> Augustyn <i>et al</i> <sup>62</sup>	Nizankowski <i>et al</i> <sup>61</sup>	Kosinski <i>et al</i> <sup>60</sup>	DESCRIPCIÓN DE LA CATEGORÍA
CATEGORÍAS PROPUESTAS	1. Pelvis Renal Ampulosa	1. Pelvis Renal Primitiva	1. Pelvis Renal Ampulosa	Unión pieloureteral estrecha y pelvis renal voluminosa, formada por la unión de dos cálices renales mayores de corta longitud.
	2. Pelvis Renal Ampulosa Intermedia	2. Pelvis Renal Ampulosa Intermedia	2. Pelvis Renal Ampulosa Intermedia	Cálices renales más desarrollados que en la categoría anterior, que confluyen en una pelvis renal no tan voluminosa.
	3. Pelvis Renal Bifurcada	3. Pelvis Renal Dendrítica	3. Pelvis Renal Ampulosa Bifurcada	Cálices renales mayores de gran longitud y desarrollo, con aspecto independiente y pelvis renal poco desarrollada.
		4. Pelvis Renal Progresiva	4. Pelvis Renal Lineal	

TABLA 1. Clasificación de la morfología del sistema pielocalicial.

proporcionalmente a la del ser humano y estar formada por la unión de dos cálices renales mayores<sup>63,66</sup>. Por su parte, los carnívoros (sp. canina y sp. felina), los pequeños rumiantes (sp. ovina y sp. caprina) y los pequeños mamíferos (sp. cunicula y sp. cavia) poseen un sistema colector superior muy diferente al de los primates y los suidos<sup>57-58,66</sup>, debido a que estas especies han desarrollado un tipo de riñón denominado unipapilar. En este caso, las pirámides renales (*Pyramides renales*) se fusionan en la denominada cresta renal (*Crista renalis*) y en su superficie intrapiélica se proyecta un número inconstante de orificios, que representan la desembocadura de los conductos papilares<sup>58,66</sup>. Carecen por lo tanto, de papilas renales propiamente dichas y con ello, de cálices renales, por lo que la orina es vertida directamente a un reservorio común, la pelvis renal<sup>57,66</sup>. En la zona de confluencia de la pelvis renal y la cresta renal, se forman unas dilataciones saculares, denominados recesos pélvicos (*Recessus pelvis*). Estos recesos se encuentran

divididos longitudinalmente por los vasos sanguíneos interlobares (*Arteriae interlobares renis et Venae interlobares*), dando lugar al receso dorsal y ventral<sup>57,66-67</sup>.

### Uréter.

El uréter es un órgano tubular hueco, responsable del transporte de la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga de la orina (*Vesica urinaria*). Posee una longitud que oscila entre 22 y 30 cm en la sp. humana, de 12 a 16 cm en los carnívoros; mientras que, los ejemplares de la sp. porcina, tienden a presentar un uréter proporcionalmente más largo al del resto de las especies<sup>56-57,68</sup>.

A lo largo del recorrido del órgano, la nomenclatura anatómica reconoce tres segmentos ureterales de acuerdo a su situación: la porción abdominal (*Pars abdominalis*), que recorre la cavidad abdominal (*Cavitas abdominis*); la porción pelviana (*Pars pelvica*), donde el uréter se encuentra en la cavidad pelviana (*Cavitas pelvis*) y la porción intramural (*Pars*

*intramuralis*), correspondiente al segmento ureteral que discurre por el espesor de la pared vesical. Debido a su repercusión clínica, determinados autores describen además de estos tres segmentos, una porción iliaca, correspondiente al punto de intersección entre el uréter y los vasos iliacos<sup>56</sup>.

Alternativamente, el uréter puede ser dividido en tres segmentos: proximal, medio distal. El *uréter proximal* se corresponde con el tramo ureteral comprendido entre la pelvis renal y el borde superior del ala del sacro (*Ala ossis sacri*); a partir de esta referencia anatómica y hasta el vértice del sacro (*Apex ossis sacri*), recibe el nombre de *uréter medio*; momento en cual pasa a denominarse *uréter distal*, hasta su inserción en la vejiga de la orina<sup>56</sup>.

El diámetro medio del uréter se encuentra en torno a los 3 mm, en la sp. humana; no obstante, durante su trayecto y debido a las relaciones con las estructuras adyacentes, descritas de manera más detallada con posterioridad, el calibre ureteral no es uniforme en toda su longitud. Tradicionalmente, se describen tres puntos de estenosis fisiológica del uréter: la unión pieloureteral (UPU), el cruce con los vasos iliacos y la unión ureterovesical (UUV)<sup>56,69</sup>.

La UPU representa la zona de confluencia entre la pelvis renal, de mayor diámetro, y el uréter, de diámetro más reducido. En muchas ocasiones, no existe una reducción real de la luz a este nivel, respecto a los segmentos inferiores del uréter. Sin embargo, en algunos individuos, las pruebas radiológicas de contraste y la endoscopia han puesto de manifiesto la existencia de una auténtica disminución del diámetro de la UPU; con o sin repercusiones clínicas de carácter obstructivo<sup>56,69-70</sup>.

La segunda región de estrechamiento ocurre en el punto de intersección del uréter con los vasos sanguíneos iliacos. En este caso, la estenosis está provocada tanto por la compresión extrínseca que ejercen los vasos sobre el órgano, como por el cambio

de angulación que describe el uréter al acceder a la cavidad pelviana. Es posible que en condiciones fisiológicas, no exista una reducción real del diámetro en este punto; sin embargo, se trata de una región donde el uréter es menos distensible, por lo que se hace más propenso a la retención de urolitiasis o a daños iatrogénicos durante procedimientos endourológicos<sup>69</sup>.

El tercer punto de estrechamiento del uréter lo representa la intersección del uréter con la vejiga de la orina (UUV), segmento donde existe una auténtica constricción de la luz ureteral. El uréter se inserta en la cara dorsal de la vejiga de orina (*Facies dorsalis*) formando un ángulo agudo. De este modo, el uréter describe un trayecto intramural a través de la túnica muscular de la vejiga de la orina, continuándose con un segmento submucoso, que deja su impronta en la luz vesical, denominándose columna uretérica (*Columna ureterica*)<sup>71</sup>. Finalmente, el uréter emerge en la luz vesical a través de los orificios ureterales (*Ostium ureteris*), situados en el vértice lateral del triángulo vesical (*Trigonum vesicae*) o pliegue ureteral (*Plica ureterica*). Esta porción del uréter que discurre por el espesor de la pared vesical conforma el mecanismo antirreflujo que impide el paso retrógrado de orina al uréter durante la contracción vesical<sup>67,70</sup>. En la sp. porcina, la porción de uréter submucoso posee una longitud mayor que en el resto de las especies de experimentación; pudiendo incrementarse desde los 5 mm en los ejemplares recién nacidos, hasta los 35 mm de promedio en el ejemplar adulto<sup>68,71</sup>.

Respecto a los orificios ureterales, su apariencia puede variar considerablemente entre las diferentes especies. Mientras que en el ser humano, adquiere una morfología principalmente “en volcán”, en la sp. porcina, por su parte, se presenta en el 96,5% de los animales en forma de “herradura”, cuyo diámetro oscila entre 0.5 mm y de 3.9 mm, dependiendo de la edad y tamaño del animal<sup>71</sup>.

### 1.1.2. Situación y relaciones anatómicas.

El sistema pielocalicial posee una localización intrarrenal, relacionándose con las estructuras del seno renal. Las posiciones relativas de las principales estructuras del hilio renal implican que las venas renales (*Vv renales*) son las estructuras más ventrales, la arteria renal (*Arteria renalis*) se encuentra en plano intermedio y la pelvis renal tiene una situación dorsal<sup>56,70</sup>.

La pelvis renal se proyecta a través del hilio renal para continuarse con el uréter en la denominada unión pieloureteral. Es en este segmento, donde el uréter se curva caudomedialmente, adquiriendo una forma convexa, para continuar su curso descendente hasta la vejiga de la orina. A lo largo de su trayecto, siempre retroperitoneal (*Spatium retroperitoneale*), el uréter permanece inmerso en tejido conectivo, relacionándose el uréter derecho con la vena cava inferior (*Vena cava inferior*) y el colon ascendente (*Colon ascendens*); mientras que el izquierdo, permanece próximo a la arteria aorta abdominal (*Aorta abdominalis*) y medial al colon descendente (*Colon descendens*)<sup>56,67,70</sup>.

La porción abdominal del uréter se proyecta oblicuamente sobre el músculo psoas (*Musculus psoas*), permaneciendo en una posición posterior del abdomen, donde los vasos gonadales lo cruzan por su cara anterior. Antes de su entrada en la cavidad pelviana, el uréter gira en dirección medial, describiendo una corta porción iliaca, donde se relaciona ventralmente con los vasos iliacos y las grandes ramas terminales de la vena cava inferior y la arteria aorta. La porción pelviana del uréter describe un trayecto infraperitoneal en forma de jota que, tras cruzar el conducto deferente (*Ductus deferens*) en el varón y el ligamento lateral de la vejiga de la orina (*Lig. vesicae laterale*), llega hasta la cara dorsal de la misma, donde se inserta con un ángulo agudo, formando la UUV<sup>56,70</sup>.

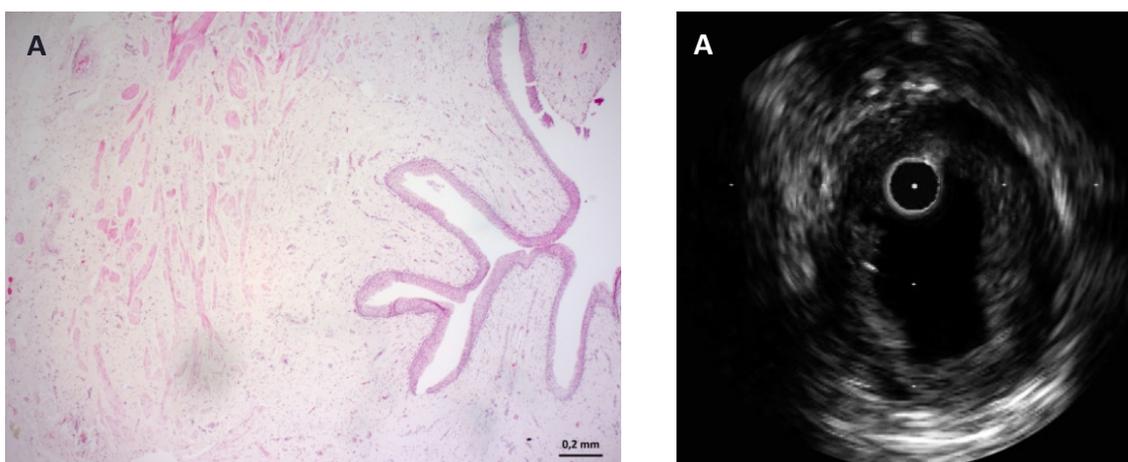
En los pequeños rumiantes, la disposición del sistema colector en la cavidad abdominal varía significativamente. El gran desarrollo del tracto digestivo superior característico de los rumiantes, ocasiona que el riñón izquierdo se sitúe cerca del riñón derecho, por debajo del saco dorsal (*Saccus dorsal*) del rumen (*Rumen*) y en el plano medio de la cavidad abdominal. Consecuentemente, la primera porción del uréter izquierdo transcurre próxima al derecho, pero pronto cruza el plano medio abdominal, insertándose en la vejiga de la orina por su lado izquierdo, como sucede en el resto de las especies<sup>57</sup>.

### 1.1.3. Anatomía microscópica.

El sistema colector superior mantiene un patrón general en su estructura, pudiendo establecer tres capas diferenciadas: la capa interna o mucosa (*Tunica mucosa*); una capa media de fibras musculares lisas (*Tunica muscularis*) y una capa externa, la adventicia (*Tunica adventitia*), que a nivel de los cálices menores se continúa con la cápsula fibrosa que tapiza el seno renal<sup>56</sup> (FIGURA 2).

La mucosa de las vías urinarias superiores se extiende formando una túnica continúa desde los cálices renales hasta la vejiga de la orina. A nivel del uréter, la mucosa forma pliegues longitudinales, otorgando a la luz ureteral una apariencia característica en forma de estrella, la cual desaparece por la distensión al paso de la orina. En la capa mucosa es posible diferenciar, a su vez, tres láminas: el epitelio, la lámina propia y la membrana basal<sup>70</sup>.

El epitelio que reviste la mucosa de las vías urinarias es un epitelio de transición, denominado *urotelio*, el cual presenta diferencias regionales en su grosor. De esta manera, en la sp. humana, el epitelio calicial puede contener tan sólo tres hileras celulares, llegando a incrementarse hasta cuatro o cinco filas de células a nivel ureteral<sup>56</sup>. Por su parte, la sp. porcina ha mostrado poseer una gran disparidad en el número de capas celulares de la mucosa del sistema



**FIGURA 2.** Capas de la pared ureteral del uréter porcino. **A.** Corte histológico del uréter (Hematoxilina-Eosina). **B.** Imagen de ultrasonografía endoluminal.

colector superior; aunque se ha sugerido que dichas diferencias pueden estar ocasionadas en mayor medida por la técnica de preparación de la muestra, que por las características anatómicas propias de esta especie<sup>72</sup>.

Independientemente del número de hileras celulares, se ha evidenciado una clara uniformidad entre la sp. humana, la porcina y diferentes especies de roedores, en el patrón de disposición de las células en el urotelio, formando tres estratos bien diferenciados<sup>72-74</sup>. En el *estrato basal*, las células son pequeñas, cuboidales y habitualmente presentan una característica convexidad en su superficie luminal. Por su parte, el estrato de células intermedias actúa de conexión entre las células basales y el estrato superficial, siendo las células de este último estrato redondeadas, amplias y ocasionalmente binucleadas<sup>70</sup>.

El uréter porcino difiere del humano principalmente en la presencia de células caliciformes en su urotelio<sup>75</sup>. Esta característica, hallada en los suidos sanos, es similar a la metaplasia que se desarrolla en la sp. humana en respuesta a diferentes afecciones

ureterales, como infección crónica o ureteritis glandular<sup>76</sup>. Se trata por tanto, de un factor a considerar a la hora de emplear este modelo animal para la evaluación de determinados biomateriales en el uréter, debido a que la secreción ureteral podría representar un factor de riesgo en el desarrollo de determinadas complicaciones como incrustación o hiperplasia urotelial<sup>75,77</sup>.

La lámina o túnica propia que compone la mucosa ureteral está compuesta de fibras colágenas y elásticas entrecruzadas en distintos ángulos, pudiendo contener además, nódulos linfoides de pequeño tamaño. En su parte profunda presenta una disposición más laxa, lo que permite que la mucosa del uréter vacío quede recogida en varios pliegues longitudinales que le dan a su luz un contorno muy irregular<sup>78</sup>.

Asimismo, a nivel de la lámina propia de roedores de laboratorio y del ser humano, se ha evidenciado la presencia de las denominadas *células intersticiales renales* o *células semejantes a las células de Cajal*, que suponen uno de los tres tipos celulares eléctricamente activo del sistema colector superior.

Estas células deben su nombre a la similitud morfológica que muestran con las *células intersticiales de Cajal*, que conforman el marcapasos del peristaltismo intestinal y que se caracterizan por su forma estrellada y presencia de un núcleo oval, junto a otros orgánulos estrechos y cortos<sup>79-80</sup>. Estas células se distribuyen únicamente en el segmento pielocalicial del sistema colector superior, siendo más abundantes en los tramos proximales y disminuyendo su presencia progresivamente hasta la región de la unión pieloureteral, segmento a partir del cual no han sido identificadas<sup>81</sup>. Las *células intersticiales renales* pueden establecer zonas de estrecha interconexión entre sí y con otras células musculares lisas del sistema colector<sup>80</sup>.

Separando la lámina propia de la capa muscular, se encuentra una fina membrana basal de estructura no fibrosa, la cual solo puede ser detectada mediante microscopía electrónica debido a sus dimensiones ultramicroscópicas (0,1  $\mu$ )<sup>57,82</sup>.

En el sistema colector superior, a diferencia de lo que ocurre en la vejiga de la orina, no es posible distinguir una túnica submucosa propiamente dicha, bien es cierto que, en determinados puntos, las fibras conectivas y elásticas de la lámina propia se mezclan con el tejido conjuntivo de la capa muscular subyacente. Este hecho ha impulsado a algunos autores a denominar a esta zona externa de la lámina propia como submucosa<sup>70</sup>.

A continuación de la capa mucosa, se dispone una capa bien desarrollada de músculo liso, formada por haces anastomosados de fibras musculares de orientación variable y que aportan a la pared ureteral un grosor creciente a medida que se desciende por el sistema urinario<sup>69</sup>.

De este modo, en los dos tercios proximales del sistema colector superior, la capa muscular muestra un patrón general de organización, caracterizado por un estrato interno de fibras musculares longitudinales

y un estrato externo de fibras circulares, más vigoroso que el anterior<sup>56</sup>. Estos estratos intercambian fascículos musculares que se orientan oblicuamente a lo largo de todo su recorrido. En el tercio distal del uréter, además de los estratos descritos, se dispone un tercer estrato externo de fibras longitudinales. El intercambio de fascículos musculares a este nivel es mucho más intenso, llegando incluso a formar trayectos espirales. A diferencia de esto, en roedores la orientación de las fibras musculares es preferentemente longitudinal<sup>83</sup>.

Independientemente del segmento del sistema colector superior referido, los estratos de la capa muscular no muestran verdaderos planos de separación entre ellos y las estructuras vasculares y nerviosas de la pared ureteral discurren entre las fibras musculares por un estrecho tabique de tejido conectivo<sup>56,70</sup>.

Desde el punto de vista morfológico y funcional es posible diferenciar dos tipos celulares en la capa muscular del sistema colector superior: las células musculares lisas típicas y las células musculares lisas atípicas<sup>84</sup>.

Las células musculares lisas típicas son células alargadas con forma de huso, caracterizadas por un gran núcleo de forma oval y un citoplasma fuertemente teñido para  $\alpha$ -actina, debido a que está formado en más de un 60% por filamentos contráctiles. Estas células se encuentran rodeadas por una membrana basal, exceptuando la zona de contacto con otras células adyacentes y se disponen formando haces de células musculares de densidad discreta, rodeadas por una fina capa de tejido conectivo y haces nerviosos. A diferencia de éstas, las células musculares lisas atípicas se caracterizan por poseer un núcleo pequeño y un escaso contenido de filamentos contráctiles en comparación a las anteriores. Se disponen formando una red abierta, de densidad mucho más laxa que las células musculares lisas típicas<sup>85-89</sup>.

Finalmente, estas células de músculo liso denominadas atípicas, se diferencian también de las típicas por la ausencia de tinción frente a la colinesterasa<sup>89</sup>.

La distribución de las células musculares lisas típicas y atípicas difiere entre especies de acuerdo a su estructura renal. De esta manera, en las especies con riñones multipapilares, la capa muscular que rodea los cálices renales menores está formada únicamente por células musculares lisas atípicas. Desde los cálices renales menores hasta la unión pielocalicial se constata un incremento gradual del grosor de la pared del sistema colector, determinado en gran medida, por la cantidad creciente de células musculares lisas típicas; de forma que en los cálices renales menores, pelvis renal y uréter, no se muestran células de tipo atípico. Por su parte, las especies con riñón unipapilar poseen una ratio de células musculares lisas típicas y atípicas que oscila entre 90:10 y 78:22 en la región más proximal de la pelvis renal; mientras que en la UPU y uréter, esta ratio puede variar entre 97,5:2,5 y 99,7:0,3<sup>80-81</sup>. Igualmente, se han evidenciado regiones donde se establecen relaciones intercelulares entre las células musculares lisas típicas con sus semejantes adyacentes, con las atípicas contiguas y de estas últimas entre sí, favoreciendo de este modo, la propagación del impulso eléctrico a lo largo de todo el sistema colector superior<sup>80-81,84</sup>.

La pared del sistema colector superior queda revestida externamente por una capa adventicia, de naturaleza fibrosa y compuesta por tejido conectivo laxo, que se extiende desde la pelvis renal hasta la vejiga de la orina, de modo que ejerce la función de sujeción del tracto urinario al peritoneo parietal posterior, principalmente en el segmento abdominal<sup>56</sup>. Igualmente, a través de esta capa discurren vasos sanguíneos, pequeños nervios y ganglios linfáticos que asisten al tracto urinario a este nivel<sup>70</sup>.

### 1.1.4. Vascularización.

La vascularización del sistema colector superior es variable y asimétrica. Por lo general, el sistema pielocalicial y uréter proximal reciben ramas arteriales uretéricas (*Rr. ureterici*), que pueden provenir directamente de la arteria renal; o bien de alguna de las arterias segmentarias (*A. segmenti*). Por su parte, el segmento distal del uréter recibe una rama ureteral de la arteria vesical inferior (*A. vesicalis inferior*)<sup>57,69-70</sup>.

Junto a estos troncos principales, a lo largo de todo su recorrido, el uréter recibe el aporte sanguíneo de numerosas ramas ureterales adicionales, procedentes de estructuras adyacentes, principalmente de la arteria aorta abdominal, la arteria testicular (*A. testicularis*) o arteria ovárica (*A. ovarica*), la arteria iliaca común (*A. iliaca communis*) y las arterias iliacas interna (*A. iliaca interna*) y externa (*A. iliaca externa*) o algunas de sus ramas. Estas arterias forman una red anastomótica que se dispone longitudinalmente a lo largo de la capa adventicia ureteral, lo que permite que el uréter pueda ser movilizado por el retroperitoneo, sin que exista compromiso vascular, siempre que la capa adventicia permanezca intacta<sup>70</sup>.

Las venas ureterales siguen el recorrido de las arterias; pero en sentido opuesto, para desembocar en la vena renal, la vena cava inferior y sus tributarias y en los plexos venosos endopélvicos<sup>57,69-70</sup>.

Del mismo modo, los vasos linfáticos siguen el recorrido de las arterias que nutren al uréter, por lo tanto, el drenaje se efectúa en diferentes nódulos linfáticos, en función del segmento ureteral referido. Así, el sistema pielocalicial y los segmentos más proximales del uréter comparten los nódulos linfáticos y parte de los conductos del riñón ipsilateral. En el lado izquierdo, el drenaje linfático se efectúa principalmente en los nódulos lumbares izquierdos (*Nodi lumbales sinistri*), incluyendo los nódulos aórticos laterales (*Nodi aortici laterales*), los

nódulos preaórticos (*Nodi preaortici*) y los nódulos retroaórticos o postaórticos (*Nodi retroaortici*; *Nodi postaortici*). Por el lado derecho, el drenaje se realiza fundamentalmente en los nódulos lumbares derechos (*Nodi lumbales dextri*), concretamente en los nódulos laterales de la cava (*Nodi cavales laterales*), nódulos precava (*Nodi precavales*) y los nódulos postcava (*Nodi postcavales*). En el abdomen, los nódulos lumbares izquierdos y derechos, representan el drenaje principal del uréter izquierdo y derecho, respectivamente. El segmento distal del uréter está drenado por escasos vasos linfáticos, que desembocan directamente en los nódulos linfáticos iliacos internos (*Nodi iliaci interni*); o bien se unen a los conductos vesicales procedentes del triángulo vesical que drenan en los grupos iliacos común (*Nodi iliaci comunes*) e interno<sup>69-70</sup>.

### 1.1.5. Inervación.

Aunque la función de la inervación ureteral no se conoce con exactitud, los uréteres cuentan con una profusa inervación. El plexo ureterico (*Plexus uretericus*) se distribuye a lo largo de todo el uréter, formado por fibras procedentes de los plexos renal (*Plexus renalis*) y aórtico abdominal (*Plexus aorticus abdominalis*) y de los ganglios aorticorrenales (*Ganglia aortorenalia*). Asimismo, el tercio distal del uréter, puede recibir fibras procedentes del plexo hipogástrico inferior (*Plexus hypogasticus inferior*) y del nervio hipogástrico (*N. hypogastricus*), que forman una o dos asas alrededor de la parte inferior del uréter<sup>69-70</sup>.

La inervación somática es la responsable de la percepción del dolor en el sistema colector superior. Diferentes agresiones como la distensión o la irritación urotelial pueden estimular los nociceptores. Estas señales se transmiten a través del sistema nervioso simpático y pueden ocasionar un dolor “referido” a las vísceras que comparten la región de distribución de la inervación simpática del uréter y riñón, 8ª vértebra torácica - 2ª lumbar<sup>69-70</sup>.

## 1.2. Vía urinaria inferior.

### Vejiga de la orina.

La vejiga de la orina es un órgano con una gran capacidad de distensión que actúa como reservorio de la orina que recoge del sistema colector superior, hasta el momento de la micción. Se trata de un órgano hueco, de naturaleza elastomuscular, que cuando está repleto adquiere forma globosa, en cambio, cuando se vacía se repliega sobre sí misma<sup>56,58</sup>. En la sp. humana, el volumen capaz de motivar el deseo de orinar oscila en torno a los 300 y 350 ml; aunque su capacidad puede superar los 500 ml<sup>90</sup>. En la sp. porcina, la vejiga de la orina es proporcionalmente más grande y distensible que la de la sp. humana y puede albergar volúmenes superiores a 1 litro en el animal sano<sup>68</sup>.

La vejiga de orina, cuando está repleta, adquiere forma de tetraedro y queda definida por una superficie superior, denominada ápice o vértice de la vejiga (*Apex vesicae*; *Vertex vesicae*), a partir de la cual se extiende el cuerpo vesical (*Corpus vesicae*), conformado por dos superficies inferolaterales y otra posterolateral, que representa la base o fondo de la vejiga de la orina (*Fundus vesicae*), donde se origina en su posición más distal el cuello vesical (*Cervix vesicae*)<sup>57,91</sup>. Internamente, la vejiga de la orina queda caracterizada por la presencia, a nivel del ápice vesical, de la cicatriz del uraco y en la región del cuello vesical encontramos el triángulo vesical, conformado por la desembocadura de los uréteres y la salida de la uretra (*Urethra*)<sup>70</sup>.

### 1.2.1. Situación y relaciones anatómicas.

La vejiga de la orina se sitúa en posición retroperitoneal; por detrás de la sínfisis del pubis (*Symphysis pubica*) en la pelvis menor (*Pelvis minor*), de manera que queda apoyada en el suelo perineal, delante del recto (*Rectum*) y de las vesículas seminales (*Vesicula seminalis*) en el género masculino y del eje histerovaginal en el femenino. A diferencia

de esto, en la sp. porcina, la vejiga de la orina se sitúa en la cavidad abdominal, siendo parte de la región del cuello vesical, debido a su gran longitud, la única porción que permanece alojada en la cavidad pelviana<sup>68</sup>.

La vejiga de la orina puede permanecer en la citada posición gracias a la sujeción que le aportan el peritoneo (*Peritoneum*), las estructuras adyacentes, la grasa perivesical y los tractos fibrosos y fascículos musculares que la fijan a los órganos vecinos<sup>70,91</sup>.

El peritoneo recubre la vejiga de la orina por su superficie superior, denominándose fascia pelviana visceral (*Fascia pelvis viscerales*). En su cara anterior, el peritoneo supone la separación de la vejiga de la orina con la cavidad abdominal. No obstante, se trata de una fijación suave, que permite que durante la fase de llenado vesical, la vejiga de la orina se proyecte hacia la cavidad abdominal, pudiendo llegar a situarse debajo de la cicatriz umbilical (*Umbilicus*)<sup>70,91</sup>.

Por la cara posterior, en el género femenino, el peritoneo conforma el tabique vesicovaginal, que separa los órganos que llevan su nombre. En el género masculino, este área se corresponde con la localización de las vesículas seminales y la ampolla del conducto deferente (*Ampulla ductus deferens*), estructuras que quedan separadas, junto con la vejiga de la orina, del recto, mediante una flexión del peritoneo, que recibe el nombre de fascia rectovesical de *Denonvilliers* (*Septum rectovesicale*). Esta fascia se continúa por detrás de la próstata (*Prostata*), por lo que también se le denomina fascia rectoprostática (*Fascia rectoprostática*). Posteriormente, el peritoneo desciende entre los dos conductos deferentes y se refleja sobre el recto, dando lugar a un fondo de saco ciego, que se conoce como receso o fosa rectovesical<sup>57,70,91</sup>.

Además, como el peritoneo se desliza desde la vejiga de la orina hacia ambos lados del recto, forma dos tabiques o pliegues sacrogenitales, que contienen

las porciones terminales de los uréteres. La pared abdominal anterior y la sínfisis púbica están separadas de la vejiga de la orina por el espacio de *Retzius*, que contiene estructuras vasculares y nerviosas<sup>58,70,91</sup>.

Los ligamentos de la vejiga de la orina y de otros órganos pélvicos son estructuras fibrosas que pueden contener vasos sanguíneos, nervios y en ocasiones, fibras musculares; hecho que los diferencia de las fascias y pliegues peritoneales descritos previamente<sup>70</sup>.

En situación anterior, el primer ligamento que aparece es el ligamento umbilical medio (*Lig. umbilicale medianum*), que se extiende desde el vértice vesical, como una formación sólida y delgada, que continua ascendiendo hasta la línea media de la pared abdominal. Esta estructura representa un vestigio del uraco y raramente persiste con una luz residual<sup>58,70,91</sup>.

La cara anteroinferior de la vejiga de la orina se une al pubis (*Pubis*) por dos ligamentos, que revisten la pared pelviana anterior y el suelo pélvico. En el género masculino, reciben el nombre de ligamentos puboprostáticos mediales (*Lig. mediale puboprostaticum*); mientras que en el género femenino se conocen como ligamentos pubovesicales anteriores (*Lig. mediale pubovesicale*)<sup>58,70,91</sup>.

Por el borde lateroinferior de la vejiga de la orina discurre el ligamento puboprostático lateral (*Lig. laterale puboprostaticum*) en el género masculino o ligamento pubovesical lateral en el femenino. Se trata de una estructura formada por la prolongación de las fascias vesical y prostática, que envuelve las estructuras vasculares y nerviosas del órgano. Lateralmente, este ligamento une la fascia pelviana con la cara superior de la fascia del músculo elevador del ano (*M. levator ani*), conformando el arco tendinoso de la fascia pélvica (*Arcus tendineus fasciae pelvis*)<sup>58,70,91</sup>.

### 1.2.2. Anatomía microscópica.

La estructura histológica de la vejiga de la orina está conformada por las capas mucosa (*Tunica mucosa*), submucosa (*Tela submucosa*), muscular (*Tunica muscularis*) y serosa (*Tunica serosa*)<sup>56</sup>.

La capa mucosa representa una continuación de la ureteral en sentido craneal y de la uretra en sentido caudal. La mucosa vesical es de color rosa y está conformada por un epitelio de transición, revestido por una lámina propia muy laxa, que permite la distensión del órgano repleto de orina y la formación de los pliegues mucosos característicos en estado de vacuidad<sup>91</sup>.

A continuación, se dispone la capa submucosa evidente, a diferencia del uréter. Está formada por tejido conectivo laxo rico en fibras elásticas, vasos sanguíneos y nervios<sup>58,70</sup>.

La túnica muscular está integrada por potentes fascículos musculares lisos que se sitúan en tres estratos, de los cuales el externo y el interno son preferentemente longitudinales, siendo el estrato intermedio de disposición circular. Existen frecuentes intercambios de fibras en trayectos espiroideos de una a otra subcapa, determinando en su conjunto la unidad de acción del músculo detrusor (*M. detrusor vesicae*). En la zona del triángulo vesical existe una condensación de los fascículos musculares vesicales, de forma que la musculatura de la vejiga de la orina se solapa con la musculatura ureteral, conformando los músculos del triángulo vesical, que cierran activamente la desembocadura de los uréteres antes de la micción, evitando así, el reflujo vesicoureteral. Concretamente, el músculo superficial del triángulo vesical representa la continuación de la musculatura longitudinal interna del uréter. Los músculos derecho e izquierdo conforman en el triángulo vesical una placa triangular, cuyo vértice se continúa en la pared posterior de la uretra, que en el género masculino, llega hasta los colículos seminales. Por su parte, el músculo profundo del triángulo vesical es una

prolongación de la musculatura longitudinal externa del uréter, que situado por debajo del músculo superficial, se adhiere firmemente al músculo detrusor de la vejiga de la orina<sup>56,70</sup>.

La serosa peritoneal recubre la vejiga urinaria tan sólo en la cúpula y una porción de las paredes laterales, quedando revestido el resto, por una adventicia constituida por tejido conectivo laxo, que dando paso a los vasos sanguíneos y nervios, la conecta con los órganos vecinos<sup>56,70</sup>.

### 1.2.3. Vascularización.

La irrigación de la vejiga de la orina parte desde el tronco anterior de la arteria iliaca interna (*Arteria iliaca interna*), a través de las arterias vesicales superior e inferior (*Arteria vesicalis superior et Arteria vesicalis inferior*), aunque cualquiera de las arterias procedentes de la arteria iliaca interna, pueden emitir ramas adicionales hacia la vejiga de la orina, que completan el aporte sanguíneo del órgano, principalmente la arteria obturatriz (*A. obturatoria*), la arteria rectal media (*A. rectalis media*) y la arteria uterina (*A. uterina*), ésta última en el género femenino<sup>56,58</sup>. Por su parte, la arteria umbilical (*A. umbilicalis*), derivada de la primera rama inferior de la arteria iliaca interna, se oblitera habitualmente después del nacimiento a partir del origen de las primeras arterias vesicales, por lo que en la mayor parte de los individuos, aporta una escasa o nula cantidad de sangre<sup>58</sup>.

Las venas que parten de la vejiga de la orina convergen en el plexo venoso vesical (*Plexus venous vesical*), situado en el fondo de la vejiga de la orina, que se anastomosa con el plexo venoso prostático en el varón (*Plexus venous prostaticus*) y el plexo venoso vaginal (*Plexus venous vaginalis*) en la mujer, que finalmente drenan en la vena iliaca interna (*Vena iliaca interna*)<sup>58,70</sup>.

La vejiga de la orina pertenece al territorio tributario de los nódulos linfáticos pélvicos (*Nodi*

*lymphoidei pelvis*)<sup>58,70</sup>. Los nodulillos linfáticos (*Noduli lymphoidei*), situados a nivel de la lámina propia y la túnica muscular de la vejiga de la orina, drenan a los conductos situados en la superficie vesical, que discurren junto a los vasos sanguíneos superficiales dentro de la fina fascia visceral del órgano. Igualmente es posible encontrar pequeños nodulillos linfáticos paravesicales a lo largo de todos los conductos superficiales. De este modo, la mayor parte del drenaje linfático se efectúa a través de los nódulos iliacos externos (*Nodi iliaci externi*); no obstante, parte del drenaje lateral y anterior puede derivar en los nódulos iliacos internos, mientras que las regiones del fondo de la vejiga de la orina y el trigono vesical pueden drenar en los grupos iliacos común e interno<sup>58,70</sup>.

### 1.2.4. Inervación.

La inervación de la vejiga de la orina es autónoma y está constituida por un componente simpático y un componente parasimpático<sup>56,58,70</sup>.

Las fibras preganglionares simpáticas discurren, principalmente, a través de los plexos hipogástricos superior e inferior (*Plexus hypogastricus superior*; *N. presacralis* et *Plexus hypogastricus inferior*; *Plexus pelvicus*), provenientes de los segmentos lumbares superiores (*Segmenta lumbalia*) y ocasionalmente, también del último segmento torácico (*Segmenta thoracica*) de la médula espinal (*Medulla spinalis*). El lugar de sinapsis de las fibras preganglionares con las neuronas ganglionares, donde nacen las fibras postganglionares, no ha sido determinado con exactitud, aunque las tres posibles estructuras descritas son el ganglio mesentérico inferior (*Ganglion mesentericum inferior*), los ganglios pélvicos del plexo hipogástrico inferior (*Ganglia pelvica*) y los ganglios situados cerca o dentro de la pared vesical<sup>56,58,70</sup>.

Por su parte, la inervación parasimpática procede de las células preganglionares localizadas entre los segmentos sacros II y IV de la médula espinal (*Segmenta sacralia [II-IV]*), que discurren en gran medida, a través de los nervios pélvico-espláncnicos (*Nn. Spanchnici pelvici*), hasta alcanzar las neuronas ganglionares, que en este caso se sitúan próximas a la pared de la vejiga de la orina<sup>56,58,70</sup>.

Las fibras postganglionares, simpáticas y parasimpáticas, conforman el plexo vesical (*Plexus vesicalis*), que accede a la vejiga de la orina por ambas paredes laterales órgano, penetrando en la pared vesical principalmente a lo largo de los vasos sanguíneos. Las fibras del plexo vesical se dividen y subdividen formando una malla intramural o plexo vesical intrínseco, que se distribuye por todo el órgano, pero que adquiere mayor concentración de tejido nervioso en la región del trigono vesical y menor en el fondo de la vejiga de la orina<sup>56,58,70</sup>.

Las fibras aferentes siguen trayectos similares; pero en direcciones opuestas; tanto es así, que en algunos impulsos vesicales sensitivos penetran en la médula espinal a través de las raíces nerviosas dorsales del segmento lumbar superior (*Segmenta lumbaria*). En otras ocasiones, los impulsos nerviosos procedentes de la vejiga de la orina acceden a la médula espinal junto los impulsos recogidos del uréter distal, a través de los nervios pélvico espláncnicos y las raíces nerviosas dorsales de los segmentos sacros del II al IV<sup>56,58,70</sup>.

### Uretra.

La orina es evacuada desde la vejiga de la orina, al último segmento del sistema colector inferior, la uretra. La uretra es un conducto de forma tubular y composición preferentemente muscular. Existen importantes diferencias en su forma y disposición inter-específicas e inter-sexuales, debido a que la uretra está íntimamente relacionada con los órganos reproductores<sup>57</sup>.

- **Uretra femenina.**

Independientemente de la especie referida, la uretra femenina (*Urethra femina*) se caracteriza por ser más corta y relativamente recta en comparación con la del género masculino. La longitud total del órgano oscila de 3 a 5 cm en la mujer, de 3 a 8 cm en las sp. canina y porcina, mientras que en el vacuno puede llegar a medir hasta 12 cm<sup>57,66</sup>.

La uretra comienza en el orificio uretral interno (*Ostium urethrae internum*), que representa el vértice del trígono vesical. A continuación la uretra describe una corta porción intramural, que discurre por el espesor de la pared vesical. Una vez superado este segmento, la orina continua su recorrido descendente hasta el extremo distal del órgano, representado por el orificio externo de la uretra (*Ostium urethrae externum*). En la sp. porcina y los pequeños rumiantes, este orificio conforma una dilatación sacular característica, denominada divertículo suburetral (*Diverticulum suburethrale*), que puede llegar a medir de 1 a 2 cm<sup>57,66</sup>.

La nomenclatura anatómica no reconoce una segmentación de la uretra femenina, más allá de la porción intramural. No obstante, con un objetivo meramente descriptivo, la uretra se puede dividir en dos segmentos: la porción pelviana, que se refiere al tramo que discurre por la cavidad del mismo nombre, y la porción perineal, que comprende el trayecto uretral desde la cavidad pelviana, hasta su desembocadura<sup>67,70</sup>.

La luz de la uretra femenina queda caracterizada por diferentes estructuras anatómicas. De este modo, en su pared posterior, un pliegue longitudinal recorre el órgano en toda su trayectoria, la cresta uretral (*Crista urethralis*). Además, a lo largo de todo su recorrido, pero especialmente en la porción perineal, la uretra se encuentra perforada por los conductos de las glándulas periuretrales (*Ductus paraurethrales; Glandulae urethrales*), que al desembocar en la luz

uretral, dejan unas pequeñas improntas denominadas lagunas de la uretra (*Lacunae urethrales*)<sup>57,66,91</sup>.

- **Uretra masculina.**

La uretra masculina (*Urethra masculina*) posee una longitud mayor que la femenina y no presenta un trayecto recto, sino que describe varias curvaturas, que difieren en función de la especie considerada<sup>56,66</sup>.

De modo general, la nomenclatura anatómica reconoce cuatro porciones en la uretra masculina: la porción intramural o preprostática (*Pars intramuralis; Pars preprostatica*), la porción prostática (*Pars prostatica*), la porción intermedia o membranosa (*Pars intermedia; Pars membranacea*) y la porción esponjosa (*Pars esponjosa*)<sup>58,70</sup>.

La porción intramural o preprostática corresponde al segmento homónimo de la uretra femenina y, al igual que en este género, discurre por el espesor de la pared vesical, desde el orificio interno de la uretra. A continuación, la uretra describe un pequeño ángulo de unos 35° en sentido anterior, al acceder a la próstata, glándula que atraviesa, definiendo la porción prostática de la uretra. La zona de intersección entre ambos segmentos uretrales corresponde al esfínter uretral interno, de control involuntario<sup>91</sup>.

La luz uretral de las porciones preprostática y prostática queda caracterizada, en su línea media posterior, por la cresta uretral. En la porción prostática, la cresta uretral posee una protuberancia denominada colículo seminal o *verumontanum* (*Colliculus seminalis*), que determina la subdivisión de la uretra prostática en dos segmentos: la porción proximal (*Pars proximalis*) y la porción distal (*Pars distalis*). En el vértice del colículo seminal se proyecta el utrículo prostático (*Utriculus prostaticus*), un fondo de saco ciego, de aproximadamente 1 cm de longitud, que queda como vestigio de los conductos de Müller. Asimismo, el colículo seminal representa la región de

la desembocadura de los conductos eyaculadores (*Ductus ejaculatorius*) y determina la región del seno prostático (*Sinus prostaticus*), canal que rodea el *veromontanum*, donde desembocan los conductillos prostáticos (*Ductuli prostatici*). La cresta uretral continúa por la porción distal de la uretra prostática, hasta que desaparece en la porción membranosa de la uretra<sup>57,91</sup>.

La porción membranosa o intermedia de la uretra se extiende, por lo tanto, desde el ápex de la próstata (*Apex prostatae*), hasta la membrana perineal (*Membrana perinei*), trayecto que puede medir entre 1 y 5 cm en la sp. humana. Esta región se corresponde con el esfínter estriado externo, que se caracteriza por su forma en anillo de sello, ancho en su base y estrecho a su paso a través del hiato urogenital, determinando así, un segmento de estenosis fisiológica en la uretra<sup>91</sup>.

Finalmente, la porción esponjosa de la uretra representa el último segmento del órgano, donde se proyecta desde la porción membranosa hasta el orificio uretral externo, por el centro del cuerpo esponjoso del pene (*Corpus spongiosum penis*). Esta porción comúnmente se divide en dos segmentos, no reconocidos por la nomenclatura anatómica: la uretra bulbar y la uretra peneana. La uretra bulbar representa la región más próxima a la uretra membranosa, que atraviesa el bulbo del pene (*Bulbus penis*), describiendo una marcada curvatura a este nivel. En la luz uretral se pueden apreciar las desembocaduras de las glándulas bulbouretrales o de Cowper (*Glandula bulbourethralis*). Por su parte, la luz de la uretra peneana recoge por su cara posterior la desembocadura de las glándulas uretrales, que determinan numerosas improntas que, al igual que en la uretra femenina, reciben el nombre de lagunas uretrales. En el extremo distal, la uretra peneana presenta una dilatación fusiforme, denominada fosa navicular (*Fossa navicularis urethrae*) de la uretra, que da paso al orificio uretral externo, de diámetro más reducido<sup>56,91</sup>.

Existen importantes diferencias en la uretra masculina entre las diferentes especies de acuerdo a las características del pene. De este modo, cuando el pene del hombre se encuentra en estado de reposo, la uretra adopta forma de S con dos curvaturas: la pubiana o cóncava y la membranosa o convexa. La primera de las curvaturas es fácilmente deformable si se tracciona del pene, por lo que la uretra adquiere un trayecto más rectilíneo que facilita el acceso retrógrado al tracto urinario<sup>56,91</sup>.

En la sp. porcina, la uretra del macho describe una marcada flexura sigmoidea (*Flexura sigmoidea penis*), compuesta por dos curvas que discurren en sentidos opuestos. Debido a la naturaleza fibroelástica del pene en los suidos, resulta imposible la rectificación de las citadas curvaturas y con ello, la cateterización retrógrada<sup>57,68</sup>. Los carnívoros por su parte, se caracterizan por poseer un hueso peneano (*Os penis*), que aporta rigidez al pene incluso en estado de reposo. De igual modo, en la sp. canina, la uretra del macho también describe una curvatura, denominada flexura peneana, que limita el abordaje transuretral al empleo de equipamiento flexible<sup>67,92</sup>. En los pequeños rumiantes, la uretra se proyecta más allá del extremo del pene, formando el denominado proceso uretral (*Procesus urethrae*)<sup>57-58</sup>.

### 1.2.5. Situación y relaciones anatómicas.

El grado de repleción vesical, determina la relación del orificio interno de la uretra con las estructuras del cuello vesical. De este modo, cuando la vejiga de la orina se encuentra repleta, el orificio interno uretral en repleción (*Ostium urethrae internum accipiens*), forma con las estructuras adyacentes una lámina plana y la uretra se alarga; mientras que tras la micción, el suelo pélvico se relaja, la vejiga de la orina desciende en la pelvis menor y el orificio uretral interno en depleción (*Ostium urethrae internum accipiens*) queda embebido en el cuello vesical, acortándose la longitud de la uretra<sup>56,91</sup>.

En el género femenino, la porción pelviana de la uretra se halla situada por detrás de la sínfisis del pubis (*Symphysis pubica*). Durante su transcurso descendente, las estructuras musculares y aponeuróticas que conforman el suelo pélvico, principalmente los músculos elevadores del ano (*M. elevatori ani*), los músculos pubococcígeos (*M. pubococcygeus*) y el arco tendinoso del músculo elevador del ano (*Arcus tendineus muscoli levatoris ani*), ofrecen soporte y fijación a la uretra, hasta alcanzar el hiato urogenital (*Hiatus urogenitalis*)<sup>56,91</sup>. En las proximidades del vestíbulo vaginal (*Vestibulum vaginae*), las fibras musculares estriadas del músculo esfínter externo de la uretra, rodean de manera conjunta la uretra y la vagina (*Vagina*), formando el *esfínter uretrovaginal*. La contracción de este grupo muscular, junto con el músculo bulboesponjoso (*M. bulbospongiosus*), actúan como refuerzo del hiato urogenital. A este nivel, la uretra se encuentra suspendida por el ligamento suspensorio del clítoris (*Ligamentum suspensorium clitoridis*) y por la fascia endopélvica, que intercambian fibras, formando una estructura a modo de cabestrillo que fija la uretra. En las proximidades del orificio uretral externo, la uretra se sitúa por delante de la pared vaginal ventral (*Paries ventralis*), y entre los pliegues de los labios menores de la vulva (*Labium minus pudendi*) a una distancia de 2 a 3 cm de la fosa clitoriana (*Fossa clitoridis*) en la sp. humana. El orificio uretral externo representa, por lo tanto, la zona de unión entre el tracto urinario y el reproductor y delimita la intersección entre el vestíbulo vaginal y la vagina<sup>67,92</sup>.

En el género masculino, la porción prostática de la uretra discurre por el interior de la glándula del mismo nombre, próxima a su cara anterior. Una vez superada la región prostática, el mecanismo suspensorio de la porción membranosa de la uretra es similar al descrito para la uretra femenina a este nivel. Se trata de una estructura de soporte, de tejido conectivo, formada fundamentalmente por fibras que parten desde el ligamento puboprostático (*Lig.*

*puboprostaticum*) y el ligamento suspensorio del pene (*Lig. suspensorium penis*). La porción esponjosa de la uretra cursa por el centro del cuerpo esponjoso del pene, formando un tejido eréctil único, que se haya rodeado de una cápsula fibrosa, la túnica albugínea del cuerpo esponjoso (*Tunica albuginea corporis spongiosi*)<sup>56,67,92</sup>.

### 1.2.6. Anatomía microscópica.

La uretra posee un patrón uniforme en ambos géneros; aunque con diferencias puntuales, según el segmento considerado. De modo general, se puede decir que la uretra está integrada por tres capas: capa mucosa (*Tunica mucosa*), capa esponjosa o submucosa (*Tunica spongiosa*) y capa muscular (*Tunica muscularis*)<sup>91</sup>.

La mucosa uretral se continúa con la mucosa vesical, de manera que los segmentos proximales de la uretra se encuentran revestidos por epitelio de transición, pero gradualmente va cambiando a epitelio cilíndrico estratificado, para encontrarse epitelio estratificado no queratinizado en el segmento distal del órgano; pudiendo contener regiones con epitelio queratinizado en el orificio externo de la uretra<sup>57-58</sup>.

La uretra femenina posee una capa submucosa gruesa, por lo que se denomina capa esponjosa, que garantiza un adecuado aporte sanguíneo a la mucosa uretral y las glándulas asociadas. Juntas, la capa mucosa y submucosa conforman un cojín que contribuye significativamente al cierre por presión de la luz uretral. En el varón, esta capa adquiere un desarrollo especial a nivel de la uretra esponjosa, de forma que la uretra se encuentra rodeada de una lámina propia de tejido alveolar, que contiene numerosos senos venosos y haces de músculo liso<sup>57-58,91</sup>.

Rodeando a la capa submucosa, se sitúa una capa muscular, que está formada por músculo liso que se compone de dos estratos. El estrato longitudinal

interno (*Stratum longitudinale*), se extiende de manera continua desde la vejiga de la orina y contribuye, en el género masculino al cierre de los conductillos prostáticos durante la micción. El estrato circular (*Stratum circulare*), se dispone de manera externa al anterior y está formado por fascículos musculares anulares que se entremezclan con fibras conjuntivas y colágenas<sup>56,91</sup>.

A nivel de la uretra intramural, el estrato longitudinal externo (*Stratum externum longitudinale*) del músculo detrusor de la vejiga se condensa, conformando en el género masculino, una capa muscular de aproximadamente 1 cm de ancho, que constituye el músculo esfínter interno de la uretra (*M. sphincter urethrae internus*), también denominado, músculo esfínter supracolicular (*M. sphincter supracollucularis*). No obstante, en el género femenino, el músculo esfínter interno de la uretra no adquiere un desarrollo tan evidente, debido a que los haces de las fibras del músculo detrusor de la vejiga se extienden longitudinalmente; para coordinar las contracciones vesicales y uretrales durante la micción<sup>56,91</sup>.

El músculo esfínter externo de la uretra (*M. sphincter urethrae externus*) es el responsable del cierre voluntario de la uretra. Se trata de un músculo estriado, procedente de fibras musculares del músculo transverso profundo del periné y del músculo esfínter interno de la uretra. En el género femenino, rodea de manera circular, el tercio medio de la uretra. Por su parte, en el género masculino se encuentra íntimamente relacionada con la porción membranosa de la uretra, con la que comparte fibras musculares<sup>56,91</sup>.

En el género masculino, la capa muscular en las porciones membranosa y esponjosa pierden el estrato circular y se componen únicamente por los últimos haces de fibras musculares procedentes de la vejiga de la orina<sup>56,91</sup>.

### 1.2.7. Vascularización.

El aporte sanguíneo de la uretra corre a cargo de la arteria iliaca interna, concretamente a través de la arteria vesical inferior, la arteria vaginal (*A. vaginalis*) en el género femenino y la arteria rectal media en el masculino. La arteria pudenda interna (*A. pudenda interna*) también emite numerosas ramas hacia la uretra, entre las que cabe citar la arteria rectal inferior (*A. rectalis inferior*), la arteria perineal (*A. perinealis*), la arteria del bulbo del vestíbulo (*A. bulbi vestibuli*), la arteria uretral (*A. urethralis*); a las que se suman en el género masculino la arteria del bulbo del pene (*A. bulbi penis*), la arteria dorsal del pene (*A. dorsalis penis*) y la arteria profunda del pene (*A. profunda penis*)<sup>56,91</sup>.

Las venas de la uretra drenan en la vena iliaca interna, a través de una red venosa anastomosada formada por los plexos venosos vesical (*Plexus venosus vesicalis*) y vaginal (*Plexus venosus vaginalis*), en el género femenino; y por la vena dorsal profunda del pene (*V. dorsalis profunda penis*) y el plexo venoso prostático (*Plexus venosus prostaticus*), en el masculino<sup>56,91</sup>.

El drenaje linfático se efectúa en función del segmento uretral referido en los nódulos linfáticos inguinales (*Nodi lymphoidei inguinales*), iliacos externos, e iliacos internos<sup>56,91</sup>.

### 1.2.8. Inervación.

La inervación de la uretra es fundamentalmente sensitiva y está vehiculada por el plexo hipogástrico inferior o plexo pelviano, por medio del plexo prostático (*Plexus prostaticus*) y de los nervios perineales (*Nn. perineales*), que conforman una de las ramas terminales del nervio pudendo (*Nervus pudendus*).

La región prostática de la uretra masculina recibe la inervación simpática y parasimpática del plexo pelviano, a través de los nervios cavernosos.

Concretamente, los nervios parasimpáticos promueven la secreción de la glándula; mientras que las fibras simpáticas ocasionan la contracción del músculo liso y del tono del esfínter interno de la uretra<sup>56,91</sup>.

En ambos géneros, el control voluntario de la micción depende del esfínter externo de la uretra. En el género masculino, se encuentra inervado principalmente por el nervio pudendo; aunque una rama de plexo sacro que discurre sobre el músculo elevador del ano, representa una segunda fuente de inervación somática a este nivel. De la misma manera,

en el género femenino, este esfínter recibe una inervación somática dual, desde los nervios somáticos pélvicos y pudendos. No obstante, en la uretra femenina también se encuentra una pequeña inervación simpática. Los nervios autonómicos y somáticos de la uretra viajan a través de las paredes laterales de la vagina, próximas a la uretra<sup>56,91</sup>.

Además, el nervio pudendo, procedente de los nervios sacros (S2-S4), posee una función motora a nivel de los músculos bulbocavernoso e isquicavernoso y de los músculos del diafragma urogenital, incluyendo el esfínter de la uretra<sup>56,91</sup>.

## 2. Motilidad Pieloureteral y Peristaltismo Ureteral.

La función del sistema colector superior es recoger la orina drenada por la papila renal en el sistema pielocalicial, e impulsarla a través del uréter, para eyectarla en la vejiga de la orina, donde se almacenará hasta el momento de la micción<sup>93-95</sup>.

Bajo condiciones fisiológicas, el peristaltismo ureteral comienza con el desencadenamiento de estímulos eléctricos en regiones de marcapasos situadas en los segmentos proximales del sistema colector superior<sup>96</sup>. Esta actividad eléctrica se propaga distalmente dando lugar al evento mecánico del peristaltismo, consistente en una onda contráctil de propagación que hace avanzar la orina por delante de ella y en dirección distal<sup>96-97</sup>. Con un grado de diuresis fisiológico, la orina entre dos segmentos ureterales toma forma de bolus, y este es propulsado distalmente hasta su paso a través de la UUV hasta la vejiga de la orina<sup>96-97</sup>.

Esta dinámica del sistema colector superior está controlada por un complejo proceso, cuya comprensión ha suscitado la realización de numerosos trabajos de investigación durante los últimos 150 años, tratando de esclarecer la fisiología de su funcionamiento. Si bien, en la actualidad no se conocen con exactitud todas las reacciones que acontecen durante el transporte de la orina por el tracto urinario superior, sí existe un consenso en considerar que el peristaltismo pieloureteral es un sistema de naturaleza miogénica, que se desencadena gracias a la actividad de células marcapasos, y que se encuentra influido, pero no generado, ni controlado, por diversos factores como la diuresis, el sistema nervioso, la presencia de determinados neuromoduladores o la administración de diversos fármacos<sup>84,97-98</sup>.

---

### 2.1. Actividad miogénica del sistema colector superior.

Los cimientos de la teoría del carácter miogénico del peristaltismo ureteral fueron establecidos por Engelmann *et al* en 1869, quienes pudieron determinar el origen de la onda peristáltica en la pelvis renal y sugirieron que la contracción del uréter se efectúa por la transmisión de impulsos de una célula a otra, de forma que el uréter en su conjunto, se comporta como un sincitio funcional<sup>99</sup>.

A pesar de que han surgido diferentes trabajos que postulan teorías contrarias a las bases establecidas por el grupo de Engelmann, como la hipótesis de que el uréter se comporta como una bomba de vacío, la teoría cistoide, en la cual el tracto urinario superior es un sistema compartimental o la proposición del sistema nervioso autónomo como control del peristaltismo ureteral; estudios posteriores han descartado todas estas conjeturas<sup>100</sup>.

Por su parte, la actividad miogénica del sistema colector ha quedado reflejada en diversos trabajos que demuestran su actividad en el órgano *ex vivo*<sup>101-105</sup>. Así Morita *et al*, evidenciaron que la actividad electromiográfica se origina en los cálices mayores y menores y que las microcontracciones generadas en solo uno de los cálices del sistema colector son capaces de propagar la onda peristáltica a los tramos distales del sistema urinario, hecho que no ocurre tras la resección de todos los cálices<sup>101-102</sup>. Del mismo modo, en las especies animales con riñón unipapilar, el uréter aislado puede generar una actividad contráctil cuando es activado por agonistas excitadores<sup>106</sup> o cuando se deja unido a la unión pieloureteral<sup>93,107</sup> y a la pelvis renal<sup>81,102,108-109</sup>.

## 2.2. Actividad eléctrica en el sistema colector superior.

La actividad miogénica del sistema colector superior reside en la capacidad que posee el tejido ureteral para generar y propagar la actividad eléctrica, la cual es consecuencia de sus propiedades conductivas, similares a las encontradas en el tejido cardíaco<sup>97,110</sup>.

Así, las propiedades eléctricas de los tejidos excitables dependen de la distribución de iones a ambos lados de la membrana celular y de su permeabilidad relativa. El potencial de membrana en reposo de una célula muscular ureteral está determinado fundamentalmente, por la permeabilidad selectiva de la membrana celular al *ion potasio* ( $K^+$ ), lo que origina una distribución asimétrica de la concentración de estos iones a ambos lados de la membrana<sup>97,111</sup>.

En función del origen de la actividad eléctrica de la célula y de los valores del potencial de membrana en reposo, se pueden diferenciar tres tipos celulares eléctricamente activos, en el sistema colector superior: las células no marcapasos, las células marcapasos y las células intersticiales renales intermedias o células intersticiales semejantes a las células de Cajal<sup>112</sup>.

De este modo, en las células no marcapasos, el potencial de membrana en reposo permanece estable, con valores de -33 a -70 mV<sup>113</sup> y la célula se activa por un estímulo externo a ella, ya sea eléctrico, mecánico o químico, o por la propagación de actividad eléctrica procedente de una célula adyacente activada<sup>97</sup>. Cuando la célula es activada, la membrana celular se vuelve menos permeable al  $K^+$  y más permeable al  $Ca^{2+}$ , el cual penetra en la célula a través de los *canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes* de la membrana celular, desencadenando el potencial de acción. Tras alcanzar el pico del potencial de acción, la membrana mantiene un estado despolarizado o *meseta*. Esta fase posibilita una elevación de la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular durante el tiempo

suficiente para que tenga lugar la contracción celular. La fase de meseta termina con la apertura de canales de  $K^+$  dependientes de  $Ca^{2+}$  que retornan el potencial de membrana a los valores de reposo<sup>114</sup>.

A diferencia de lo anterior, en las células marcapasos la actividad eléctrica surge espontáneamente, sin necesidad de un estímulo externo a la propia célula. Esto es debido a que en las células marcapasos el potencial de membrana en reposo es menos negativo y no permanece constante; sino que sufre una lenta despolarización progresiva<sup>115</sup>. Cuando el potencial de membrana alcanza el potencial umbral, se desencadena el potencial de acción. Esta despolarización espontánea característica de la actividad de los marcapasos en el tracto urinario superior se debe a la apertura y cierre lento de *canales de  $Ca^{2+}$  tipo-L*<sup>116</sup>, que sucede de manera contraria a la apertura y cierre de los *canales de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$  voltaje dependientes*. La actividad de los *canales de  $Ca^{2+}$  tipo-L*, se amplifica por los agentes prostanoideos, de modo que las prostaglandinas y taquininas excitadoras que se liberan en los nervios sensitivos, ayudan a mantener el ritmo autónomo del tracto urinario superior<sup>117-118</sup>, a través del mantenimiento de la movilización de  $Ca^{2+}$ .

Un tercer tipo de célula con actividad eléctrica ha sido encontrado en el uréter de roedores<sup>80-81,117,119</sup>, suidos<sup>120-121</sup>, así como en la sp. humana<sup>122-123</sup>, las denominadas células intersticiales renales intermedias o células intersticiales semejantes a las células de Cajal. Los registros eléctricos de estas células demuestran potenciales de acción con propiedades intermedias entre las células marcapasos y las células no marcapasos<sup>84,124-125</sup>. Se ha postulado que estas células actúan como un punto de integración de más de una célula marcapasos y entre las células marcapasos y las células no marcapasos<sup>84,126</sup>. También se ha reseñado que podrían poseer un papel importante en el mantenimiento de la motilidad pieloureteral en casos

de lesiones ureterales, como las que acontecen tras una uropatía obstructiva o después de una cirugía<sup>121,126</sup>.

### 2.3. Localización de las células marcapasos.

Desde los primeros trabajos de Engelmann *et al* en 1869, hasta la actualidad, ha existido una importante controversia en lo referente a la localización de los citados marcapasos<sup>84,99</sup>. A pesar de que unos pocos autores señalan la UPU como la zona donde se encuentran los marcapasos primarios<sup>94,127-129</sup>; la mayoría de investigadores coinciden en la opinión de su distribución por los segmentos proximales del sistema colector superior, en los cálices renales en las especies de riñón multipapilar y en el borde proximal de la pelvis renal en las especies con riñón unipapilar<sup>95,101,107,130-131</sup>. No obstante, existen evidencias en ambos tipos de especies, excepto en la sp. ovina<sup>132</sup>, a favor de que la generación de actividad peristáltica depende de un sistema multimarcapasos, denominado “*modelo de osciladores acoplados*”. De acuerdo a este modelo, los marcapasos se encuentran distribuidos por todo el sistema pielocaliceal, de manera que la propagación de la onda peristáltica al uréter puede estar desencadenada tanto por la suma de la acción de diferentes marcapasos, como por la de solo uno<sup>104,107,133</sup>.

Los trabajos de Gosling y Dixon encontraron un tipo de células musculares lisas en el sistema colector superior, cuyas características morfológicas diferían considerablemente de las células musculares típicas, por lo que recibieron el nombre de *células musculares lisas atípicas*. Estos estudios representan, por tanto, la primera descripción citológica de las células marcapasos<sup>85-87</sup>. En las especies de riñón unipapilar, estas células se extienden formando una capa continua desde la región de la pelvis renal adyacente al parénquima renal hasta la región de la unión pieloureteral<sup>85,134</sup>. Por su parte, en las especies con

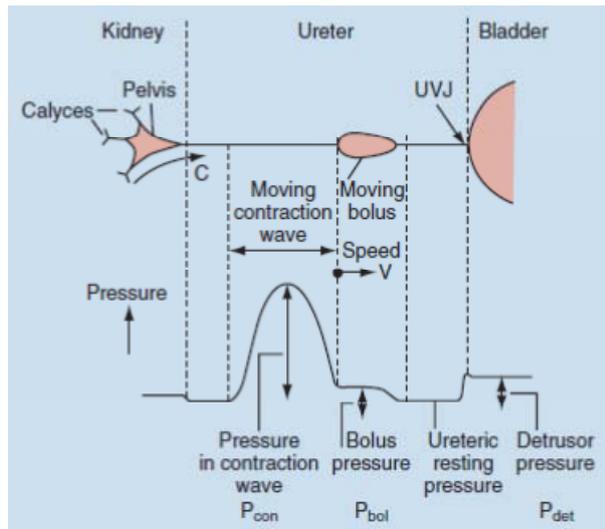
riñón multipapilar, las células musculares lisas atípicas quedan confinadas al área de los cálices renales mayores y menores<sup>86-87,89</sup>. El registro de la actividad eléctrica de estas células se caracteriza por una onda simple con fases alternas de despolarización y repolarización que ocurren con una frecuencia de 15 ondas por minuto<sup>80-81</sup>. Existe por tanto, una correlación entre los hallazgos histológicos donde se distribuyen estas células y los potenciales eléctricos registrados<sup>84</sup>. Por su parte, las células musculares lisas típicas son células no marcapasos, que se encargan de la transmisión del potencial de acción a una frecuencia menor que los marcapasos, que puede oscilar entre 3 y 5 ondas por minuto<sup>80,119</sup>.

Los marcapasos primarios están localizados en la porción proximal del sistema colector; sin embargo, otras áreas del uréter pueden actuar como marcapasos latentes<sup>127,135-136</sup>. En el individuo sano, estos marcapasos latentes se encuentran dominados por la actividad de los marcapasos primarios pero cuando son liberados de su dominio pueden adquirir la acción de un marcapasos funcional. Ésta podría ser la causa por la cual el uréter retoma el peristaltismo tras la lesión o escisión quirúrgica de los segmentos de marcapasos<sup>127,135-137</sup>.

### 2.4. Transporte de orina.

Desde un punto de vista mecánico, la actividad eléctrica del sistema colector superior se traduce en una onda peristáltica, capaz de propulsar la orina desde el sistema pielocaliceal, hasta la vejiga de la orina. Este mecanismo fue descrito en detalle por Griffiths y Notschale en 1983, como se muestra en el esquema adjunto<sup>24</sup> (FIGURA 3).

Las contracciones rítmicas generadas en el sistema pielocaliceal por las células marcapasos, así como el incremento de presión intrapiélica ( $P_{IP}$ ), provocado por la acumulación progresiva de orina a este nivel, generan la extrusión de la orina en el uréter proximal, que se encuentra inicialmente colapsado<sup>24</sup>.



**FIGURA 3.** Esquema del transporte de orina según Griffiths y Notschale, 1983.

Una vez en el uréter, la orina es propulsada en forma de bolus por la onda peristáltica que recorre el uréter en toda su longitud. La actividad peristáltica del uréter se puede representar gráficamente como una onda bifásica, formada por una rama ascendente o de contracción y otra descendente o de relajación, ambas simétricas y de idéntica duración<sup>111,138</sup>.

Durante la fase de contracción, el segmento ureteral implicado experimenta un marcado incremento de su presión intraluminal, la cual puede oscilar entre 20 y 80 cm de H<sub>2</sub>O<sup>111</sup>. Esta presión es considerablemente mayor que la P<sub>IP</sub>; hecho que, junto con el cierre mecánico de la unión pieloureteral, impiden el flujo retrógrado de la orina, protegiendo así, al riñón de cambios bruscos de presión, y favoreciendo el transporte urinario<sup>111,139</sup>.

La contracción ureteral de la onda peristáltica hace avanzar el bolus urinario por delante de ella y en dirección distal. De este modo, la orina accede a un segmento ureteral en fase de relajación, caracterizado por una presión intraluminal basal de 0 a 5 cm de H<sub>2</sub>O. Para ello, las fibras musculares presentes en la pared ureteral del segmento afectado

cambian su disposición longitudinal, se hacen más horizontales, permitiendo la dilatación de la luz ureteral<sup>138</sup>. La luz ureteral, que permanecía inicialmente colapsada en forma de estrella, experimenta una apertura progresiva, adquiriendo primero forma cuadrada, después en diamante y, finalmente, circular. La contracción de este segmento ureteral propulsa el *bolus* de orina hacia el segmento más distal. Para que el transporte de orina sea eficiente, debe existir una coaptación completa de las paredes ureterales en cada contracción peristáltica<sup>96</sup>.

Una vez que la orina se encuentra a nivel de la UVJ, la contracción del uréter distal, genera un gradiente de presión decreciente desde el uréter hacia la vejiga de la orina, que evita el reflujo vesicoureteral. De esta manera, el bolus urinario es eyectado en la luz vesical mediante la retracción del último segmento ureteral, que disminuye la resistencia al flujo de la UVJ<sup>111</sup>.

## 2.5. Modulación de la dinámica pieloureteral.

Aunque la actividad peristáltica tiene un fundamento miogénico, éste se ve regulado por la acción del sistema nervioso autónomo y del sistema nervioso sensitivo; así como, por una serie de neuromoduladores y prostaglandinas de liberación endógena. Determinados factores, como el grado de diuresis que presente el individuo o la administración de ciertos fármacos, pueden interferir en la dinámica pieloureteral<sup>140-141</sup>.

### 2.5.1. Diuresis.

Los estudios de los registros electromiográficos del tracto urinario ponen de manifiesto que el grado de diuresis del individuo ejerce un importante efecto modulador en la frecuencia del peristaltismo.

Con niveles fisiológicos de producción de orina, se ha observado, en primer lugar, que los intervalos entre los estímulos eléctricos son menores a nivel pielocalicial que en las porciones más distales y, en segundo lugar, que los intervalos de los estímulos en

estas regiones distales son aproximadamente múltiples enteros de los intervalos de descarga de los potenciales medidos en la región pielocalicial<sup>140,142-143</sup>. Estos hechos son indicativos de la existencia de bloqueos en la conducción de los estímulos eléctricos generados en los segmentos proximales del tracto urinario, donde se encuentran las células marcapasos, hacia las regiones distales<sup>84</sup>.

Por otra parte, cuando se incrementa el grado de diuresis, los intervalos de descarga a nivel de las regiones de marcapasos permanecen constantes; mientras que los intervalos en los estímulos eléctricos de los segmentos distales se acortan hasta que existe una correspondencia de 1:1 entre todos los estímulos eléctricos generados, indicando que, ante un incremento en la diuresis, no existe bloqueo en la conducción del estímulo eléctrico. Por lo tanto, la diuresis no afecta a la frecuencia de descarga del marcapasos, sino que disminuye el bloqueo de conducción en la propagación de la actividad eléctrica pieloureteral<sup>140,143</sup>.

Por lo tanto, el uréter responde a un incremento de la diuresis mediante el aumento de la frecuencia de la onda peristáltica, acomodándose así, a los nuevos volúmenes que debe transportar. Paradójicamente, cuando la producción de orina es relativamente baja, los incrementos pequeños de diuresis ocasionan grandes aumentos en la frecuencia del peristaltismo, en comparación con los aumentos que ocurren cuando la producción de orina es mayor<sup>95</sup>.

Al igual que cualquier estructura tubular, el uréter tiene una capacidad máxima de transporte de orina por unidad de tiempo. Bajo condiciones fisiológicas de diuresis, la cantidad de orina transportada por el uréter es significativamente menor a su capacidad máxima, por lo que es posible la formación del *bolus* urinario<sup>111</sup>. No obstante, cuando la producción de orina sobrepasa la capacidad máxima ureteral, los *bolus* de orina se unen, formando una columna continua de líquido que desciende hasta la vejiga de

la orina de manera pasiva, ya que el peristaltismo ureteral se torna ineficiente o cesa<sup>144</sup>. En la sp. porcina se ha determinado que la actividad peristáltica se detiene al sobrepasar el flujo de 6 ml/min<sup>145-146</sup>.

### 2.5.2. Sistema nervioso autónomo.

A pesar de que la existencia de fibras nerviosas colinérgicas y noradrenérgicas es evidente en las diferentes capas de la pared del sistema colector superior, su papel en el control de la motilidad pieloureteral es controvertido. Se ha observado que la motilidad pieloureteral y el peristaltismo ureteral persisten en casos de uréteres trasplantados o denervados, e incluso en el órgano *ex vivo*, hecho que respalda la hipótesis de que la función pieloureteral no depende del sistema nervioso autónomo (SNA). Aun así, existen suficientes evidencias en la literatura científica, que confirman la intervención del SNA en la actividad peristáltica del sistema colector superior al menos, como modulador de la frecuencia de la onda peristáltica y del volumen del *bolus* de orina<sup>84,101,147</sup>.

### Sistema nervioso parasimpático

El papel del sistema nervioso parasimpático en la dinámica pieloureteral permanece en la actualidad en fase de debate; debido a que, a pesar de no haber sido posible corroborar su funcionalidad, se han encontrado indicios de su actividad.

El primero de estos indicios radica en la presencia en la pared ureteral de receptores colinérgicos muscarínicos<sup>148-150</sup>; e incluso, se han aislado en la sp. equina, fibras nerviosas positivas a la acetilcolinesterasa<sup>151</sup>.

Asimismo, se ha constatado en roedores, lagomorfos y humanos, que el uréter responde a una estimulación eléctrica mediante la liberación de acetilcolinesterasa; pero además, esta respuesta puede ser inhibida mediante la administración de tetrodotoxina. Por consiguiente, algunos autores

abogan por un papel modulador en la actividad ureteral del sistema nervioso parasimpático<sup>111,152</sup>.

También, ha quedado demostrado que el uréter es capaz de reaccionar ante la administración exógena de acetilcolina, mediante un incremento en la frecuencia de su onda peristáltica<sup>153-154</sup>. Bien es cierto, que estos ensayos no han provocado resultados tan manifiestos en la sp. humana, como en los modelos experimentales; por lo que se hace preciso tener cautela en estas afirmaciones<sup>153-155</sup>.

### Sistema nervioso simpático.

De manera similar a lo ocurrido en el sistema nervioso parasimpático, la modulación simpática de la actividad ureteral ha quedado demostrada por la presencia de neuronas catecolaminérgicas en el uréter<sup>150</sup>; así como por la liberación de catecolaminas en el sistema colector superior<sup>156-157</sup>, en respuesta a una estimulación eléctrica, principalmente norepinefrina, noradrenalina y adrenalina. Estas catecolaminas parecen ejercer un papel modulador en la intensidad y frecuencia de la onda peristáltica, si bien, la literatura científica muestra resultados contradictorios y a menudo, inconcluyentes a este respecto<sup>158</sup>.

Al hilo de lo anterior, la norepinefrina, un agonista  $\alpha$ -adrenérgico, incrementa la fuerza contráctil del uréter. Cuando se administra en presencia de fentolamina, un bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico, la norepinefrina disminuye la fuerza de la contracción ureteral<sup>158</sup>. El propanolol, un antagonista  $\beta$ -adrenérgico, potencia el incremento de la fuerza contráctil inducida por la norepinefrina, debido a que la norepinefrina ejerce una acción excitadora mayor de receptores adrenérgicos cuando los receptores adrenérgicos están bloqueados<sup>156,159-160</sup>.

Por su parte, la noradrenalina y la adrenalina estimulan la actividad contráctil espontánea, mediante la activación de  $\alpha$ -adrenoreceptores, que disminuyen los intervalos entre descargas a lo largo

del uréter, sin afectación de los marcapasos. Asimismo, estos agentes pueden provocar el efecto contrario, la inhibición de la contractilidad, a través de la activación de  $\beta$ -adrenoreceptores<sup>85,142,161-162</sup>. De la misma manera, un trabajo experimental desarrollado en la sp. porcina<sup>163</sup>, ha puesto de manifiesto la capacidad de la noradrenalina y la adrenalina para generar la estimulación muscular en uréteres aperistálticos; no obstante, estos resultados no han sido reproducidos en estudios con lagomorfos<sup>102</sup>.

### 2.5.3. Sistema nervioso sensitivo y neuromodulares.

Las fibras nerviosas aferentes sensibles a capsaicina juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la contractilidad ureteral; debido a que, controladas por la liberación de neuromodulares endógenos, determinan la regulación del reflejo renorrenal<sup>84</sup>. Este reflejo se activa cuando suceden cambios en la presión o en la concentración iónica de la pelvis renal y el uréter, ocasionando un incremento en la actividad de los nervios renales aferentes en el riñón ipsilateral, acompañado de una disminución de la actividad de los nervios renales eferentes en el riñón contralateral. Esta disminución en la actividad nerviosa renal eferente, se traduce en un incremento compensatorio en la diuresis y la natriuresis del riñón contralateral<sup>164-165</sup>.

En el uréter de los roedores, se identifican dos clases de fibras aferentes sensitivas: los mecanorreceptores, que responden a los cambios en la presión hidrostática en condiciones fisiológicas; y los quimiorreceptores, que responden ante alteraciones nocivas en el entorno químico que los rodea. Dentro de este último grupo, el quimiorreceptor R1 se estimula ante procesos que cursan con isquemia renal prolongada por oclusión de la arteria renal; mientras que el quimiorreceptor R2, por su parte, es sensible al resto de alteraciones, tales como el incremento de la  $P_{IP}$  secundaria a procesos

obstructivos o la oclusión de las venas renales. Ambos grupos de fibras nerviosas sensitivas pueden ser excitadas por  $K^+$ , bradiquinina y capsaicina<sup>162,166-168</sup>.

Existen importantes diferencias regionales en la inervación sensitiva del uréter, con una inervación más profusa en su segmento distal, y preferiblemente consistente en fibras nerviosas sensibles a la capsaicina<sup>151,169-171</sup>. Estas fibras nerviosas contienen diferentes neuromodulares, siendo los más reseñables las taquininas, la sustancia P, la neuroquinina A y el neuropéptido K<sup>172-173</sup>, así como CGRP<sup>173-174</sup>. De estos moduladores, las taquininas y los CGRP ejercen una acción más potente sobre la contractilidad ureteral. En este sentido, la estimulación de la actividad contráctil está mediada por la liberación a nivel de la pelvis renal de taquininas; mientras que la actividad inhibitoria corre a cargo del CGRP, cuya liberación es más abundante en el uréter<sup>175</sup>.

La capsaicina puede actuar como agente modulador de la contractilidad ureteral, de tal manera que cuando se libera a dosis bajas inhibe la actividad ureteral, presumiblemente debido a la liberación conjunta de CGRP; mientras que si se libera a dosis altas, incrementa la actividad ureteral, probablemente por la liberación de taquininas, neuroquinas A, neuropéptidos K y sustancias P<sup>176</sup>.

Aparte de estos neuromodulares, existen otras sustancias endógenas, como las prostaglandinas, capaces de regular la contractibilidad del uréter. De hecho, las prostaglandinas promueven la liberación, desde los nervios sensitivos, de algunos de los neuromoduladores anteriormente mencionados, dando lugar a una respuesta excitadora o inhibitoria de la actividad del músculo liso del tracto urinario superior, dependiendo del tipo y concentración del

prostanoides, del tejido y de la especie animal<sup>164,177-178</sup>.

De modo general, la Prostaglandina  $E_{2\alpha}$  ( $PGE_{2\alpha}$ ) incrementa la contractilidad espontánea o inducida del tracto urinario superior<sup>105,179-181</sup>; mientras que  $PGE_{1\alpha}$  la disminuye<sup>177-178,182-183</sup>. Por su parte, los efectos de la  $PGE_2$  son más variables, habiéndose publicado que puede aumentar la contractilidad ureteral<sup>105,180,184-185</sup>, disminuirla<sup>179,183</sup> o no provocar cambios<sup>186</sup>.

### 2.5.4. Fármacos.

El incremento en la diuresis, motivado por la administración de sustancias diuréticas, puede ocasionar la aparición de un patrón alterado en la contracción ureteral, con incremento en la frecuencia del peristaltismo y modificaciones en la efectividad de la onda peristáltica, en función de la dosis administrada<sup>187</sup>. Estos cambios han sido descritos previamente, durante la descripción de la afectación por modificaciones en el grado de diuresis<sup>138</sup>.

Otros fármacos que pueden interferir con el peristaltismo ureteral son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Diferentes estudios experimentales han puesto de manifiesto que la administración de AINES, como la indometacina o el diclofenaco sódico, disminuyen la contractilidad espontánea en la pelvis renal o las contracciones inducidas y espontáneas del uréter<sup>109,181,188</sup>, debido a una menor liberación de los productos de la ciclooxigenasa (COX), como  $PGF_2$ ,  $PGF_1$ ,  $PGI_2$  y tromboxanos ( $TXB_{2\alpha}$ )<sup>189-190</sup>. Sin embargo, también se ha demostrado experimentalmente un incremento en la fuerza contráctil de la UPU de los lagomorfos, sugiriendo que la inhibición de COX bloquea la liberación tanto de las prostaglandinas activadoras como inhibitorias de la contractilidad del sistema colector superior<sup>191</sup>.

Los efectos de los AINES pueden variar en función del fármaco que se emplee; aunque estudios en los que se compara la indometacina, inhibidor de la COX, con la metanosulfonamida (NS-398), inhibidor selectivo de la COX-2, han revelado que en suidos y humanos ambos fármacos son igualmente eficaces, pudiendo disminuir la frecuencia de la contracción ureteral; pero sin modificación en la amplitud de la onda que se genera<sup>84,188</sup>. De manera contraria, los trabajos realizados sobre diferentes especies de roedores muestran resultados dispares<sup>109,116,192</sup>, lo que sugiere que el mantenimiento de la motilidad pieloureteral frente a la inhibición de la COX es altamente dependiente de la especie estudiada<sup>84</sup>.

De igual modo, los relajantes musculares pueden interferir con la actividad peristáltica, al ejercer su acción directamente sobre la contractilidad muscular o al bloquear los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , responsables de la

propagación de la onda peristáltica. La instilación intraureteral de determinados agentes, como la teofilina, pueden inhibir la actividad peristáltica durante la hora siguiente a su administración<sup>193-194</sup> mientras que otros, como el verapamil pueden incrementar el diámetro ureteral al disminuir el tono de la capa muscular de la pared del uréter<sup>194-195</sup>. Estos efectos pueden resultar útiles para favorecer el descenso de urolitos o para facilitar la realización de procedimientos endourológicos<sup>194</sup>.

Finalmente, los agentes anestésicos volátiles se muestran como inhibidores de la actividad peristáltica en roedores<sup>196</sup>; sin embargo, en la sp. porcina, estos agentes parecen no interferir con la actividad del tracto urinario superior, por lo que son las sustancias de elección para el estudio de la dinámica pieloureteral en estos animales de experimentación<sup>197-198</sup>.



# II. Uropatía Obstructiva

---

La uropatía obstructiva engloba las alteraciones del tracto urinario que resultan en una interrupción total o parcial del flujo urinario. Como consecuencia de dichos procesos, surge un desorden urológico, denominado nefropatía obstructiva, que comienza con el incremento de la P<sub>IP</sub> y la consiguiente dilatación o hidronefrosis<sup>199</sup>. Estos sucesos son los precursores de una serie de cambios hemodinámicos que acontecen a nivel renal, generando alteraciones celulares como atrofia del parénquima renal, fibrosis intersticial o atrofia tubular, que pueden culminar en el detrimento o la pérdida total de la funcionalidad del órgano<sup>199-200</sup>.

La uropatía obstructiva puede clasificarse en función del grado del proceso, de su duración y de la localización donde se produce la obstrucción. Respecto al grado de la obstrucción se considera que es de alto grado o completa cuando se impide totalmente el flujo de orina a través de las vías urinarias; mientras que la afección es de bajo grado o parcial cuando existe flujo de orina, pero éste es inferior al considerado normal y se favorece la retención urinaria. Del mismo modo, si la obstrucción es de corta duración, se denomina aguda y habitualmente es consecuencia de la interrupción del flujo de orina por alteraciones intraluminales. Por otro lado, la obstrucción crónica es aquella que se ha desarrollado de manera lenta a lo largo del tiempo, como las alteraciones que suceden a nivel de la UPU o UUV, o bien las que son ocasionadas por una fibrosis retroperitoneal<sup>5,199</sup>.

En lo referente a la ubicación de la obstrucción, se denomina obstrucción del tracto urinario inferior a aquella que acontece en las vías urinarias por debajo de la UUV y por definición, se trata siempre de obstrucciones bilaterales, al verse afectado el flujo de ambos sistemas colectores superiores. Por su parte, se considera que la obstrucción es del tracto urinario superior cuando la causa obstructiva se localiza en un segmento proximal a la UUV, por lo que su presentación puede ser unilateral o bilateral<sup>5,199</sup>. Debido a la temática de este estudio experimental, se tratará la uropatía obstructiva del tracto urinario superior.

---

## 1. Etiología de la obstrucción del tracto urinario superior.

La uropatía obstructiva es una afección relativamente frecuente, que afecta a 2 de cada 1000 pacientes hospitalizados anualmente<sup>201</sup>. De modo general, podemos dividir las causas de obstrucción del tracto urinario superior en intrínsecas y extrínsecas<sup>199</sup> (TABLA 2).

Las obstrucciones de naturaleza intrínseca, a su vez, se pueden clasificar en intraluminales e intramurales. Las litiasis urinarias representan el factor etiológico más frecuente de obstrucción intraluminal en los pacientes jóvenes, siendo su incidencia mayor en la segunda y tercera década de la vida<sup>202-203</sup>.

INTRINSECAS	
<b>INTRALUMINALES</b>	<i>Litiasis - Coágulos sanguíneos - Papilas renales desprendidas - Bolas fúngicas.</i>
<b>INTRAMURALES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Funcionales</b> <i>Segmentos adinámicos a nivel de la Unión pieloureteral o de la Unión ureterovesical.</i></li> <li>■ <b>Anatómicas</b> <i>Neoplasias malignas – Poliposis - Valvas ureterales.</i></li> </ul>
EXTRINSECAS	
<b>BENIGNAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Aparato Reproductor Femenino</b> <i>Embarazo - Embarazo ectópico - Prolapso uterino - Fibrosis uterina - Quistes o abscesos ováricos – Tumores remanentes - Endometriosis.</i></li> <li>■ <b>Sistema Vascular</b> <i>Aneurismas de aorta o arterias ilíacas - Vasos aberrantes - Uréter retrocavo – Trombosis en las venas ováricas.</i></li> <li>■ <b>Aparato Digestivo</b> <i>Pancreatitis - Quistes pancreáticos – Apendicitis – Diverticulitis- Enfermedad de Crhon.</i></li> <li>■ <b>Retroperitoneo</b> <i>Fibrosis retroperitoneal - Masas retroperitoneales.</i></li> <li>■ <b>Iatrogénicas</b> <i>Ligadura iatrogénica del uréter: Histerectomía - Cirugías colorrectales- Apendicectomía retrorrectal.</i></li> </ul>
<b>MALIGNAS</b>	<i>Neoplasias de: Cérvix – Próstata - Vejiga de la orina – Colon - Ovario.</i>

**TABLA 2.** Etiología de la obstrucción del tracto urinario superior.

Otras causas descritas que pueden producir una estenosis ureteral intraluminal son los coágulos sanguíneos en pacientes con hematuria grosera<sup>204-205</sup>, el desprendimiento de papilas renales, como consecuencia de una necrosis papilar<sup>206-207</sup>, o las infecciones fúngicas graves, que cursan con la formación de agregados de colonias micóticas o “bolas fúngicas”<sup>208-209</sup>.

Las obstrucciones ureterales intrínsecas intramurales comprenden tanto los desórdenes funcionales como las alteraciones anatómicas de la pared del tracto urinario superior. Los desórdenes funcionales consisten en segmentos ureterales

adinámicos, usualmente a nivel de la UPU<sup>210</sup> o UVU<sup>211</sup>, que originan la ralentización y obstrucción del flujo de orina a este nivel. Este tipo de obstrucciones puede tener naturaleza congénita o adquirida. En el paciente neonato adquiere especial importancia; debido a que la obstrucción de la UPU y de la UUV representan las causas más importantes de obstrucción congénita del tracto urinario superior<sup>212</sup>. El diagnóstico de las obstrucciones funcionales experimenta un pico de incidencia a los 5 años de edad, bien es cierto que al menos en el 20 % de los pacientes la afección se detecta después de los 30 años<sup>213</sup>.

Haciendo referencia a las obstrucciones intramurales provocadas por trastornos anatómicos, un primer grupo a considerar, son las alteraciones isquémicas. Se trata de estenosis provocadas por la retracción cicatricial que sucede tras una lesión de la pared del uréter que cursa con la formación de una marcada fibrosis intramural y una extensa escara.

El origen de estas lesiones puede ser muy diverso, aunque con frecuencia son consecuencia de un traumatismo durante un procedimiento quirúrgico o una ureteroscopia<sup>214</sup> o por la administración de determinadas terapias como radioterapia<sup>215</sup> o el abuso de analgésicos<sup>216</sup>.

Con menor frecuencia, las obstrucciones intramurales anatómicas tienen una naturaleza no isquémica, pudiendo ser debidas a procesos neoplásicos de la pelvis renal y el uréter<sup>217-220</sup>. De manera esporádica, la presencia de valvas ureterales<sup>221-222</sup> o el desarrollo de pólipos benignos<sup>223-224</sup> pueden ser el origen de una obstrucción ureteral.

Las causas extrínsecas de uropatía obstructiva pueden ser clasificadas según su naturaleza en benignas o malignas. Atendiendo a las primeras, la mayoría de las lesiones extrínsecas que producen una uropatía obstructiva tienen origen en el sistema reproductor. El embarazo es una causa frecuente, aunque a menudo es reversible y no produce daños mayores<sup>225-227</sup>. Otros factores etiológicos relacionados con el sistema reproductor femenino son el embarazo ectópico<sup>228</sup> y el prolapso uterino<sup>229-231</sup>. Las compresiones obstructivas en el uréter también pueden ser consecuencia de masas pélvicas benignas como fibrosis uterina, quistes o abscesos ováricos, tumores remanentes o endometriosis<sup>232-236</sup>.

Asimismo, las obstrucciones extrínsecas benignas del sistema colector superior pueden estar provocadas por alteraciones en la morfología o disposición de las estructuras del sistema vascular. De este modo, los aneurismas de los grandes vasos sanguíneos periureterales, principalmente la aorta o

las arterias ilíacas pueden comprimir de manera extrínseca el uréter<sup>237-240</sup>. En ocasiones, la presencia de vasos aberrantes disminuyen la luz del órgano; o bien las variaciones anatómicas de la vena cava, que pueden dar lugar al desarrollo de un uréter retrocavo<sup>241-243</sup>. Otra etiología descrita de obstrucción ureteral por desórdenes vasculares queda representado por los trastornos inflamatorios de los vasos circundantes al uréter, principalmente las trombosis en las venas ováricas<sup>244</sup>.

Aunque con una incidencia menor que los procesos morbosos reproductivos y vasculares, los trastornos inflamatorios del tracto digestivo pueden ser el origen de una compresión obstructiva del tracto urinario. Así, se ha descrito el desarrollo de hidronefrosis como consecuencia de pancreatitis<sup>245-247</sup>, quistes pancreáticos<sup>248-249</sup>, apendicitis<sup>250-252</sup>, diverticulitis<sup>253-254</sup> y de la enfermedad de Crohn<sup>255-256</sup>.

Las enfermedades del retroperitoneo representan otro grupo etiológico que puede conducir a una uropatía obstructiva. Entre ellas cabe destacar la fibrosis retroperitoneal, que habitualmente cursa con obstrucciones ureterales crónicas, que afectan a regiones amplias del sistema colector superior y, en muchas ocasiones, de presentación bilateral<sup>257-259</sup>. Del mismo modo, los trastornos que cursan con el desarrollo de grandes masas retroperitoneales, como la tuberculosis, pueden desembocar en hidronefrosis, por la cercanía del tracto urinario<sup>260</sup>.

La ligadura iatrogénica del uréter representa otra causa importante de obstrucción ureteral. El procedimiento quirúrgico donde se describe con mayor frecuencia esta situación es la histerectomía, con una incidencia inferior al 0,5%<sup>199,261-262</sup>. Pese a que los nuevos abordajes quirúrgicos como la laparoscopia convencional o la robótica magnifican sustancialmente la imagen del campo quirúrgico, también se ha descrito esta complicación en pacientes con problemas asociados<sup>217,263</sup>. Otros procedimientos donde puede ocurrir la ligadura

incidental del uréter son las cirugías colorrectales o las apendicectomía retrorrectal<sup>264</sup>.

Finalmente, las causas de origen maligno de la uropatía obstructiva suponen el 70% de la casuística en la que se producen compresiones extrínsecas. La etiología de origen maligno representa el 90% de todos los casos de obstrucción del tracto urinario superior en el adulto y por tanto, se convierte en la causa más importante de uropatía obstructiva<sup>199,265</sup>.

Así, se ha cuantificado que el 16% de los pacientes con carcinoma pélvico, evolucionan hacia una uropatía obstructiva<sup>266</sup>. La extensión de un proceso neoplásico desde las cavidades abdominal o pelviana puede resultar en la afectación del sistema colector superior mediante una compresión extrínseca y/o por la infiltración intramural de la neoplasia. Con mayor frecuencia, se trata de metástasis procedentes de neoplasias de cérvix, próstata, vejiga de la orina, colon y ovario<sup>199</sup>.

## 2. Fisiopatología y patogenia de la uropatía obstructiva.

La uropatía obstructiva desencadena una secuencia de acontecimientos, principalmente en lo que se refiere a la morfología del tracto urinario superior y a su dinámica, que conducen a la alteración del patrón del flujo sanguíneo renal y afectación de la funcionalidad del órgano, todo ello mediado por un complejo sistema de reacciones e intermediarios<sup>199,267</sup>.

En los últimos años, se ha prestado especial importancia a la comprensión de estos sucesos, con el fin de intervenir en los mecanismos que ocasionan el deterioro de la funcionalidad renal y la evolución de la nefropatía obstructiva hacia fibrosis y atrofia renal<sup>268</sup>.

### 2.1. Alteraciones morfológicas y urodinámicas.

La uropatía obstructiva provoca, en primera instancia, la acumulación de orina en el sistema colector superior, con el consiguiente incremento de la  $P_{IP}$ . La magnitud del citado aumento de  $P_{IP}$  está directamente relacionada con el grado de la obstrucción y el estado de diuresis que presenta el individuo<sup>5</sup>. Así, la  $P_{IP}$  basal registrada en el modelo canino de obstrucción ureteral completa es de 50 mm Hg; pudiendo llegar a alcanzar hasta 100 mm Hg, en estados de diuresis salina o por manitol<sup>269-270</sup>.

Para acomodarse a los nuevos volúmenes de orina que debe albergar y motivado por el incremento de la  $P_{IP}$ , el sistema colector experimenta una dilatación de todo el segmento proximal a la estenosis<sup>5,145,198</sup>. La capacidad del sistema colector para distenderse depende de las características elásticas de su pared, las cuales varían de unos segmentos a otros. El tramo que posee una capacidad de distensión más limitada es el uréter distal, seguido del uréter medio y finalmente la pelvis renal, que posee la mayor elasticidad<sup>271-273</sup>. La distensión de la porción intrarrenal de la pelvis y cálices renales puede verse retrasada en las etapas iniciales de la uropatía, debido a que el parénquima y cápsula renal limitan la expansión del sistema pielocaliceal<sup>5,160</sup>. Pese a ello, la dilatación de los túbulos colectores renales es evidente desde las primeras 24 horas tras producirse

la obstrucción, provocando la compresión de los glomérulos renales adyacentes<sup>274</sup>.

Una vez que la dilatación del sistema colector intrarrenal tiene lugar, los cálices renales pierden su forma de embudo característica y muestran un aspecto de maza, ejerciendo también presión sobre el parénquima renal circundante. En estos momentos, se observa un incremento considerable del peso del riñón hidronefrótico, provocado no sólo por el volumen creciente de orina retenida, sino también, por el desarrollo del edema y la inflamación relacionados con el proceso obstructivo<sup>274</sup>.

Los cambios en la  $P_{IP}$  y la dilatación ureteral originan un incremento transitorio de la frecuencia y magnitud de la onda peristáltica<sup>142,275</sup>. En respuesta a esta exacerbación de la actividad peristáltica, la capa muscular de la pared ureteral experimenta una hiperplasia, que le permite adaptarse a las nuevas condiciones de funcionalidad y distensión que se requieren<sup>140,143,276-277</sup>.

Transcurridas unas horas de la obstrucción ureteral, la  $P_{IP}$  puede experimentar un descenso; motivado, en primer lugar, por una reducción del volumen de orina retenida y, en segundo lugar, por un detrimento en la producción de orina. Cuando la obstrucción no es completa, el peristaltismo ureteral puede evacuar parte de la orina acumulada; no obstante, la principal

vía de drenaje urinario acontece a través del reflujo pielovenoso, pielolinfático, pielocanalicular, pielointerstitial y transpiélico<sup>278-279</sup>. Por otra parte, el descenso en la producción de orina se debe a la liberación masiva de agentes vasoactivos, que se desencadena tras la uropatía obstructiva<sup>279</sup>. Por lo tanto, tanto el grado de la obstrucción como la disminución en la excreción urinaria por el riñón obstruido, representan los factores más importantes que determinan la progresión de la hidronefrosis y la evolución de la nefropatía obstructiva<sup>5</sup>. En los casos más graves, el riñón puede llegar a convertirse en una gran bolsa hidronefrótica, formada por la confluencia de los diferentes cálices renales, donde el parénquima renal es prácticamente inexistente<sup>278</sup>.

Estos cambios que suceden a nivel pieloureteral y renal son reversibles en las primeras etapas de la uropatía obstructiva; sin embargo, la persistencia de la obstrucción puede conducir hacia alteraciones irreversibles del tracto urinario<sup>200</sup>.

Así, el incremento inicial en la frecuencia y magnitud de la onda peristáltica puede verse alterado a lo largo del proceso obstructivo. La orina retenida en el sistema colector superior impide que se produzca una plena coaptación de la pared ureteral en cada onda peristáltica. De este modo, el peristaltismo se torna ineficiente y tiende a disminuir en magnitud y frecuencia. Después de cuatro semanas de obstrucción, comienza a acumularse gradualmente tejido conectivo en la capa muscular de la pared ureteral. Este tejido dificulta la transmisión eléctrica a lo largo del uréter, originando un patrón peristáltico alterado, con contracciones descoordinadas entre la pelvis renal y el uréter<sup>133,276-277</sup>. Asimismo, la presencia de determinadas infecciones concurrentes con el proceso obstructivo pueden propiciar el cese de la actividad peristáltica, favoreciendo la retención de orina<sup>280</sup>.

A nivel renal se produce de manera progresiva la destrucción del parénquima renal, que puede culminar en esclerosis glomerular, fibrosis intersticial

y atrofia tubular<sup>268,281</sup>. Tras una semana de obstrucción la papila renal se muestra deformada, con una dilatación moderada de los conductos colectores y túbulo distales<sup>274</sup>. A partir de las 3-4 semanas de la instauración del proceso obstructivo, estas alteraciones comienzan a cronificarse y se puede apreciar la presencia de células apoptóticas a nivel de los túbulo distales<sup>274,282</sup> e incremento progresivo de depósitos de colágeno tipo I, II y V en el espacio intersticial y tipo IV en la membrana basal<sup>283</sup>. Finalmente, tiene lugar una atrofia renal y fibrosis intersticial<sup>200</sup>.

La celeridad con la que suceden estos cambios puede variar en función del grado de obstrucción y la localización del segmento estenótico; bien es cierto que ante semejantes condiciones, la respuesta a la uropatía obstructiva puede ser muy diferente de unos individuos a otros<sup>199,267</sup>. Algunos estudios han definido el tiempo que tarda en desarrollarse la atrofia renal tras un proceso obstructivo crónico, habiendo encontrado importantes diferencias entre roedores, que acontece a los 4 meses, la sp. canina, en la que es evidente a los 10 meses y la sp. cunícula, en la que se desarrolla a los 18 meses<sup>284</sup>. Del mismo modo, el nivel de madurez del riñón también determina la evolución del proceso, siendo los riñones en fase de desarrollo aquellos que padecen las lesiones irreversibles, en periodos de tiempo más reducidos<sup>285</sup>.

## 2.2. Alteraciones hemodinámicas y funcionales.

### 2.2.1. Obstrucción unilateral.

Tradicionalmente, se ha considerado que la obstrucción unilateral aguda resulta de una relación de acontecimientos trifásica entre el flujo sanguíneo renal (*FSR*) y la  $P_{IP}$ , mediada por la liberación de agentes vasoactivos u hormonas, que provocan la afectación del índice de filtración glomerular (*IFG*)<sup>278</sup>.

La primera fase (Fase I) se caracteriza por un incremento en ambos factores, RBR y  $P_{IP}$ , durante la primera hora u hora y media post-obstrucción. Seguidamente, se produce una segunda fase (Fase II), que queda definida por una disminución en el FSR e incremento continuado de la  $P_{IP}$ , hasta la quinta hora tras producirse la obstrucción. En la tercera fase (Fase III), el FSR continúa disminuyendo acompañado en este caso, por una caída progresiva en los valores de la  $P_{IP}$ . Desde el punto de vista hemodinámico, la Fase I se caracteriza por una vasodilatación transitoria de las arteriolas aferentes; seguida de una vasoconstricción de las arteriolas eferentes en la Fase II. La Fase III de la obstrucción aguda o fase vasoconstrictiva se define por una vasoconstricción tanto preglomerular como postglomerular, que ocasiona la reducción del FSR y la  $P_{IP}$ <sup>278</sup>.

No obstante, la amplia relación de estudios en la literatura científica muestra resultados muy dispares en la sucesión de estos acontecimientos, que no siempre se corresponde con el modelo trifásico tradicional. Estas discrepancias observadas pueden ser atribuidas a la gran heterogeneidad en los estudios publicados; principalmente en lo referente al modelo animal y su tipo de riñón, unipapilar o multipapilar; al grado de maduración renal en el momento de la obstrucción y al tipo de modelo de obstrucción, en cuanto a su grado, localización y método empleado para realizarlo<sup>285-287</sup>.

De hecho, la Fase I o vasodilatadora, que se ha demostrado en determinados trabajos efectuados en murinos<sup>288-289</sup> y carnívoros<sup>290-291</sup>, no ha sido confirmada en todas las especies estudiadas<sup>292</sup>, como la porcina<sup>146</sup> y los primates<sup>293</sup>. La ausencia de esta respuesta inicial vasodilatadora podría ser esperada, debido a que, inmediatamente después de producirse una obstrucción ureteral, tiene lugar un incremento sustancial en la concentración de renina plasmática, un potente agente vasoconstrictor. Sin embargo y de manera paradójica, algunos autores han puesto de manifiesto un incremento simultáneo en la

concentración de renina y en los niveles de FSR<sup>292,294-295</sup>. Este hecho sugiere que la disminución en la resistencia vascular que sucede en las primeras horas de la obstrucción, se trata de una vasodilatación preglomerular, resultante de la respuesta inflamatoria temprana a la lesión obstructiva y que se caracteriza por la liberación masiva de prostaglandinas  $E_2$  ( $PGE_2$ ), un potente agente vasodilatador, que además, inhibe la acción de la renina<sup>296</sup>. Por todo ello, la Fase I podría interpretarse como un mecanismo compensatorio temporal que pretende preservar la IFG en los túbulos renales que están experimentando el aumento de presión.

Por el contrario, algunos trabajos no evidencian el citado incremento inicial en el FSR. De este modo, la obstrucción ureteral, provocada de manera experimental en suidos y ovinos, ocasiona una disminución continuada del FSR; mientras que los estudios realizados con babuinos no obtienen cambios significativos en este parámetro, hasta las 12 horas post-obstrucción. Una posible explicación para esta diferencia en el comportamiento urodinámico tras una uropatía obstructiva, puede residir en que el FSR está determinado por el balance entre los agentes vasoconstrictores y vasodilatadores. Así, ante cualquier alteración renal existe una liberación masiva de Angiotensina II ( $ANG\ II$ )<sup>292,295</sup>. Esta sustancia motiva tanto la liberación de agentes vasodilatadores como la  $PGE_2$ ; como de tromboxanos (TX), que favorecen la reducción del IFG<sup>297-298</sup>. Además, determinados factores endoteliales contribuyen a la regulación del tono vascular renal que sucede a la obstrucción ureteral, con la contribución de la endotelina a la vasoconstricción y el óxido nítrico (NO) a la vasodilatación<sup>299-302</sup>. Para Chevalier *et al*, la ausencia de la respuesta inicial vasodilatadora puede ser debida a que los agentes responsables de este efecto están inhibidos o no han aumentado su concentración lo suficiente para inclinar el balance a su favor<sup>267</sup>.

Independientemente de la presencia o no de la citada primera fase vasodilatadora, un hallazgo común a la mayoría de los trabajos es el desarrollo de una vasoconstricción evidente que ocurre dentro de las primeras 24 horas tras producirse la obstrucción ureteral, que conduce a una marcada reducción del FSR<sup>301-304</sup>. Frokiaer *et al* han cuantificado que, en la sp. porcina, tras una obstrucción de 15 horas, el FSR ha disminuido un 50% respecto a los valores iniciales<sup>146,278</sup>. Esta vasoconstricción, que sucede tanto en el lecho cortical como medular del riñón, se ve mediada por los agentes vasoactivos anteriormente citados, principalmente la ANG II, los *tromboxanos A<sub>2</sub>* (TXA<sub>2</sub>), la *endotelina* y la *hormona antidiurética* (ADH); aunque un gran número de sustancias e intermediarios pueden también intervenir en el proceso<sup>302-303</sup>.

La vasoconstricción acaecida desencadena la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal, desde las regiones más externas de la corteza renal hacia las áreas corticales internas y medulares externas<sup>305-306</sup>. Este hecho favorece la filtración glomerular en las áreas menos afectadas por el incremento de la P<sub>IP</sub>, ayudando a preservar, en primera instancia, el IFG<sup>307</sup>. Sin embargo, la persistencia de la obstrucción y el desarrollo de la vasoconstricción aferente y eferente, que tiene lugar en la Fase III, conduce a una disminución progresiva del IFG<sup>278,307</sup>.

Estos cambios hemodinámicos se ven acompañados de un deterioro en la funcionalidad renal ipsilateral, que queda reflejada en la disminución del aclaramiento de creatinina, así como en la alteración de la excreción urinaria de solutos<sup>267</sup>. En este sentido, tanto los estudios experimentales<sup>308-309</sup>, como las series clínicas<sup>310-311</sup> han revelado que la disfunción tubular proximal se muestra como una consecuencia funcional temprana de la nefropatía obstructiva; mientras que las alteraciones tubulares distales tienen un desarrollo más tardío. La alteración de los túbulos proximales cursa con un incremento en la reabsorción de sodio, que aparece compensando la

disminución de la reabsorción en los túbulos distales cuando éstos comienzan a afectarse. A medida que avanza el proceso, el empobrecimiento en la reabsorción de sodio se vuelve más acusado debido a las alteraciones en las nefronas más profundas<sup>312</sup>. El asa de *Henle* y los conductos colectores son las estructuras responsables, en mayor medida, de la capacidad de concentración de la orina<sup>303,313</sup>; por ello, Klahr *et al* proponen emplear la inhabilidad de concentración urinaria como un índice de cuantificación del grado de disfunción medular y cortical interno<sup>199,303</sup>. Por otra parte, la reducción en la acidificación de la orina, que se ha evidenciado en las etapas subsiguientes a la resolución del proceso obstructivo, puede ser debida a un defecto en la secreción del ión de hidrógeno en los túbulos distales de las nefronas superficiales; o bien, a las alteraciones en la reabsorción de bicarbonato por parte de las nefronas yuxtaglomerulares<sup>303</sup>.

El deterioro de la función del riñón afectado por una uropatía obstructiva depende de diferentes factores, entre los que se encuentran la especie estudiada, la magnitud de la obstrucción y el nivel de maduración renal en el momento de producirse la obstrucción<sup>267,303,314</sup>.

En lo que concierne a la especie animal de estudio, en murinos se ha documentado que el IFG se disminuye al 52% respecto al nivel basal a las 4 horas de la obstrucción ureteral unilateral completa, siendo del 23% a las 12 horas del suceso y tan sólo del 4% a las 24 horas<sup>315-316</sup>. En la sp. porcina, ha quedado demostrado que el detrimento de la actividad renal es dependiente de la P<sub>IP</sub> y por ello del grado de obstrucción. La afectación de la función renal en los suidos se desarrolla por encima de los 20 mm de Hg<sup>146</sup>. Este hecho, no es tan evidente en la sp. canina, probablemente debido a la menor plasticidad del riñón unipapilar<sup>278</sup>.

Considerando el grado de obstrucción, es posible afirmar que las obstrucciones ureterales parciales

conducen a un menor deterioro de la función renal, que las obstrucciones completas. Los trabajos que objetivan el estudio de las obstrucciones parciales muestran disparidad en la afectación del IFG, que puede aumentar, disminuir o permanecer constante, en función de la duración del proceso, su severidad y el estado diurético del individuo de estudio<sup>316-317</sup>.

Otro factor importante a tener en cuenta es el grado de maduración renal en el momento de producirse la uropatía obstruciva. Así, la obstrucción ureteral unilateral prenatal conduce a una prolongada vasoconstricción que resulta en una disminución abrupta del flujo sanguíneo renal, de la IFG y de la capacidad de concentración urinaria, cuya magnitud no se correlaciona completamente con el grado de obstrucción. Por su parte, los modelos animales de obstrucción ureteral parcial postnatal muestran más discrepancias en sus resultados. A pesar de que algunos experimentos reflejan un incremento de la IFG transcurridas cuatro semanas del proceso obstructivo; la mayor parte de los trabajos observaron una disminución de la IFG, que puede oscilar entre un 20 y un 70% respecto a los valores basales<sup>318-320</sup>. Si la obstrucción continúa por encima de las 5 a 9 semanas, la IFG continúa mermando progresivamente<sup>321-322</sup>.

### 2.2.2. Obstrucción bilateral.

La patogenia que acontece tras una obstrucción ureteral difiere, en algunos aspectos, de la caracterizada para la obstrucción unilateral<sup>307</sup>.

Inmediatamente tras producirse la obstrucción ureteral bilateral se experimenta un marcado incremento de la presión intrarrenal, principalmente a nivel de los túbulos renales, que alcanzan un pico máximo de presión durante la siguiente hora tras la obstrucción. A diferencia de lo demostrado en

obstrucciones ureterales unilaterales, en la afectación bilateral, no se constata un descenso en los valores de la  $P_{IP}$ , registrados a las 24 o 48 horas, por el contrario, permanecen elevados durante periodos prolongados de tiempo<sup>323</sup>.

Desde las etapas iniciales tras la obstrucción comienza una marcada vasoconstricción, mediada principalmente por la ANG II, el  $TXA_2$ , el péptido natriurético atrial (ANP) y la prostaciclina; habiéndose registrado concentraciones superiores de estos dos últimos agentes, respecto a las que acontecen en la obstrucción unilateral<sup>298,324</sup>.

La vasoconstricción da lugar a la disminución en el FSR, que ha sido cuantificada en un 69% respecto a los valores basales a las 24 horas del inicio de la obstrucción. Acompañado de este descenso en la FSR, tiene lugar una disminución en el IFG, mediada no solo por el ascenso de presión en los túbulos renales, sino también por el incremento de la presión intracapilar en los glomérulos renales<sup>323,325</sup>.

Himmelstein *et al* sugieren que el ANP ejerce una acción protectora a nivel renal, que favorece, tras el cese del proceso obstructivo, que tanto el FSR como el IFG, retornen hacia valores próximos a la normalidad, en un corto periodo de tiempo<sup>324</sup>. A pesar de esta mejoría aparente en la funcionalidad renal, ha quedado demostrado en estudios previos, que la disfunción tubular que tiene lugar en obstrucciones bilaterales es mayor que la registrada en obstrucciones unilaterales, de manera que se ve más afectada la capacidad de concentración de orina<sup>133</sup>. Este efecto pernicioso en el riñón podría estar mediado por el marcado incremento de presión que se produce; así como por la potenciación del efecto de la ANG II, la vasopresina y los tromboxanos<sup>298</sup>.

### 2.2.3. Hipertrofia renal compensadora.

La hipertrofia renal compensadora es una respuesta adaptativa que se produce como consecuencia de una reducción del volumen funcional del riñón; bien sea por una nefrectomía total o parcial; o bien por un daño en el parénquima renal, provocado por nefrotoxinas, isquemia o por una uropatía obstructiva<sup>326</sup>. Para solventar la carencia de nefronas funcionales y mantener estable la función renal global, cada una de las nefronas no afectadas lleva a cabo una hiperfiltración, que se consigue gracias a un incremento en su tamaño<sup>327</sup>. Desde el punto de vista histológico, estos cambios observados son similares a los que suceden de manera fisiológica después del nacimiento, cuando el desarrollo corporal demanda un incremento en la funcionalidad renal<sup>328</sup>.

De esta manera, se produce una hipertrofia del órgano, cuya magnitud es inversamente proporcional al déficit de nefronas<sup>285</sup>. Por ende, los principales factores que determinan el incremento del tamaño del riñón contralateral, son la duración del proceso obstructivo<sup>329</sup> y su gravedad<sup>330</sup>.

La obstrucción ureteral unilateral motiva, desde el primer momento, un incremento compensatorio de la actividad del riñón contralateral no obstruido, mediante el reflejo renorrenal. Este mecanismo tiene su origen en el sistema nervioso somático. Por lo cual, los mecanorreceptores de las terminaciones nerviosas aferentes, presentes en la pared del sistema colector superior obstruido, son capaces de detectar el incremento de la  $P_{IP}$  consecuente a la lesión obstructiva y transmiten señales a lo largo del sistema nervioso aferente ipsilateral, hasta el sistema nervioso eferente contralateral, promoviendo así, el incremento del FSR<sup>164-165</sup>. Se trata de una respuesta hemodinámica que comprende un estrecho equilibrio entre los agentes vasoconstrictores, liberados en el riñón obstruido, y las sustancias vasodilatadoras que actúan en el riñón contralateral<sup>145,278,299</sup>.

El incremento del FSR favorece un aumento de la actividad del riñón contralateral, consistente en una hiperfiltración de cada una de las nefronas. De este modo, se produce una elevación del IFG y la reabsorción de la carga de solutos, capaz de mantener estable la función renal<sup>331</sup>. Cuando la necesidad de hiperfiltración en el riñón contralateral se mantiene en el tiempo, se produce una hipertrofia glomerular y tubular, que representa el origen del crecimiento que experimenta el órgano<sup>278</sup>.

El desarrollo de esta hipertrofia comprende la sucesión de una serie de acontecimientos endocrinos, cuyo mecanismo no ha sido completamente elucidado<sup>327</sup>. Desde un punto de vista experimental, el modelo animal empleado con mayor frecuencia en la comprensión de este proceso es el roedor uninefrectomizado<sup>332-333</sup>. No obstante, es importante considerar las limitaciones de este modelo en el estudio de la hipertrofia renal compensadora originada por otras afecciones diferentes a la nefrectomía<sup>179,327</sup>.

Los mediadores endocrinos implicados en el desarrollo de la hiperplasia renal compensadora se pueden dividir en tres: las hormonas, los factores de crecimiento y las moléculas de señalización<sup>327</sup>.

En lo que respecta a las hormonas, la hormona del crecimiento (GH) es la que ha demostrado una implicación más directa en el proceso de hipertrofia renal compensadora<sup>334-335</sup>. Es sabido que esta sustancia estimula el crecimiento de diferentes tejidos; pero además, a nivel renal, promueve el flujo sanguíneo renal, el índice de filtración glomerular y la reabsorción tubular, favoreciendo la funcionalidad del órgano<sup>334</sup>. De manera experimental, la hiperplasia renal compensadora ha demostrado una fuerte dependencia de la GH<sup>335-338</sup>; de hecho, en los animales en los que se inhibe la acción de la hormona no se observa un crecimiento del riñón remanente tras una nefrectomía unilateral<sup>335</sup>. Aunque, la influencia de la GH en la hipertrofia renal varía con la

edad y el sexo, mostrando una menor influencia en individuos jóvenes y del género femenino<sup>336-338</sup>.

Diversos factores de crecimiento han demostrado su relación con el desarrollo y mantenimiento de la hiperplasia renal compensadora. El primero de ellos es el factor de crecimiento similar a la insulina (Insuline-like growth factor 1 – IGF1), un mediador del crecimiento somático. Estudios experimentales en roedores han encontrado una elevación de la concentración renal de esta sustancia entre los 5 y los 10 días siguientes a la realización de una nefrectomía unilateral<sup>338-341</sup>. Sin embargo, no existe un consenso sobre el papel regulador de la GH en el incremento renal de IGF1. Así, mientras que para Flyvbjerg *et al* existe una correlación directa<sup>335</sup>; otros trabajos no encuentran relación alguna entre la evolución de la concentración de ambas sustancias<sup>342-343</sup>. Para Haylor *et al*, las discrepancias en los resultados obtenidos en los diferentes estudios, podrían ser debidas a que la función del IGF1 en la regulación de la hipertrofia renal compensadora no es crucial y, además, en la expresión del gen receptor de IGF1, podrían estar implicados otros factores diferentes a la GH, como el factor de crecimiento endotelial vascular<sup>344</sup>.

El factor de crecimiento transformante, por su parte, se considera uno de los principales agentes inductores de la hipertrofia de las células tubulares<sup>345</sup>. El TGF- $\beta$ 1 inhibe la proliferación celular y la síntesis de ADN, a la vez que favorece la síntesis de ARN y proteínas, lo cual inclina el ciclo celular al establecimiento de hipertrofia, en lugar de hiperplasia de las células tubulares<sup>345-346</sup>. La acción del TGF- $\beta$ 1 está mediada por la participación de otros factores de crecimiento, entre los que se encuentran: IGF1, el factor de crecimiento fibroblástico, la interleuquina-10 (IL10) y el factor de crecimiento de hepatocitos<sup>345</sup>.

Aunque se han estudiado multitud de moléculas de señalización implicadas en la hipertrofia renal compensadora, cabe destacar la acción de dos de

estas sustancias<sup>327</sup>. La primera de ellas es la rapamicina (mTOR), una serina/treonina proteína quinasa, que controla el crecimiento celular, la síntesis de ARN y proteínas y el metabolismo celular en respuesta a los factores de crecimiento, determinados nutrientes y el estado de energía. En la proliferación de la hipertrofia renal, mTOR actúa reduciendo la actividad de TGF- $\beta$ 1<sup>347-349</sup>. En este sentido, determinados estudios han demostrado un mecanismo adicional al TGF- $\beta$ 1 que también culmina en el crecimiento compensatorio de las células tubulares. El citado mecanismo consiste en un incremento en la quinasa dependiente de ciclina-4 (CDK4). Estos cambios están regulados por el TGF- $\beta$ 1 y el p27kip1, inhibidor de la CDK<sup>349-350</sup>.

La segunda molécula de señalización a destacar en la hipertrofia renal compensadora es Klotho, un factor anti-envejecimiento celular que se expresa en los túbulos contorneados distales<sup>351</sup>. La sobreexpresión de Klotho en roedores con pérdida de masa renal está asociada a la reducción en la señal de IGF1, permitiendo una supresión significativa de la respuesta hipertrófica. Este hecho desencadena la activación de la ruta mTOR<sup>351</sup>.

Sinuani *et al* han formulado un modelo de interacción entre los factores de crecimiento y las citoquinas en la hipertrofia renal compensadora<sup>350</sup>. Según este modelo, el papel central del proceso reside en las células mesangiales residentes en las células glomerulares. La hiperfiltración glomerular inducida por una reducción del parénquima renal funcional induce la proliferación de células mesangiales, a través del mecanismo de estiramiento celular. Este incremento de células mesangiales es debido a varios factores de crecimiento y citoquinas secretadas tanto por el riñón, como por las propias células mesangiales: ANG II, IGF1, GH, interleuquina-10 (IL10). Entre ellos, la IL10 representa uno de los principales agentes inductores de TGF- $\beta$ 1 y su secreción y activación renal depende exclusivamente de las células mesangiales<sup>350</sup>.

A pesar de que el agrandamiento del riñón contralateral sano es aparentemente un proceso de adaptación funcional para minimizar la pérdida de nefronas; este mecanismo también puede desencadenar un detrimento a largo plazo de la actividad del riñón sano, como establece la teoría de la hiperfiltración<sup>352</sup>. La hipertensión glomerular motivada por una hiperfiltración mantenida en el tiempo, se traduce en un daño de las células mesenquimales, endoteliales y los podocitos; como consecuencia de la expresión de citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión a la reorganización del citoesqueleto. El resultado final es un proceso de glomeruloesclerosis y pérdida de nefronas funcionales, con perpetuación del ciclo vicioso. Asimismo, la proteinuria e hipertensión

resultantes del detrimento de la funcionalidad renal contribuye a la exacerbación del proceso<sup>327,352</sup>.

### 2.3. Mecanismos de daño renal y evolución hacia fibrosis renal.

La secuencia de acontecimientos que ocurre tras una uropatía obstructiva está mediada por un complejo sistema de reacciones e intermediarios. En los últimos años, se ha prestado especial interés a la comprensión de estos fenómenos, con el fin de intervenir en los mecanismos que ocasionan el deterioro de la funcionalidad renal y la evolución de la nefropatía obstructiva y fibrosis intersticial. De manera general, se pueden agrupar los citados mecanismos en: reacción inflamatoria, fibrosis intersticial y apoptosis<sup>200,267,285,353</sup> (FIGURA 4).

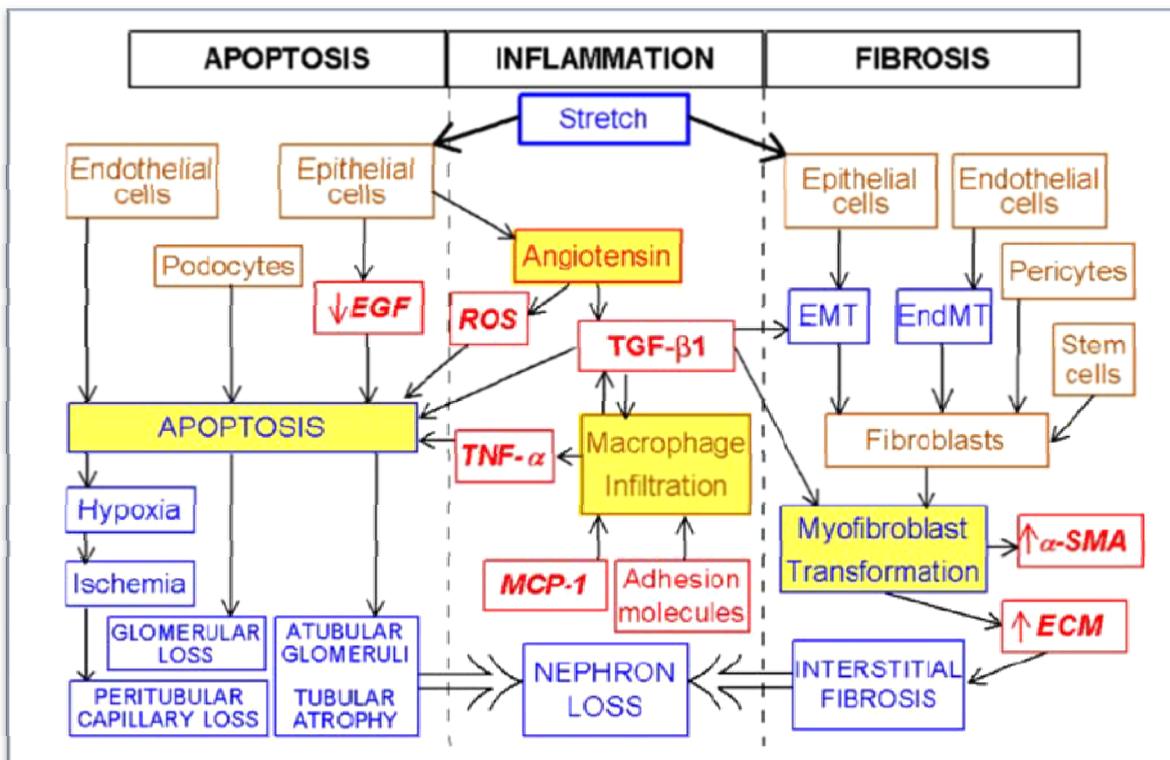


FIGURA 4. Patogénesis de la nefropatía obstructiva. Existen tres vías principalmente de daño renal por una lesión obstructiva: apoptosis (y otras formas de muerte celular), inflamación intersticial y eventualmente fibrosis intersticial. En el esquema, los tipos celulares aparecen en marrón, los cambios patológicos en azul y los reguladores de daño/reparación renal en rojo. Los puntos clave de la regulación de este proceso aparecen en amarillo (Chevalier et al<sup>267</sup>).

### 2.3.1. Reacción inflamatoria.

La uropatía obstructiva conduce rápidamente a la liberación de una serie de agentes vasoactivos cuyos intermediarios dan lugar al depósito de un infiltrado inflamatorio intersticial, responsable en gran medida de la evolución de la nefropatía obstructiva. Por lo tanto, para comprender estos mecanismos es necesario describir el papel de los citados agentes vasoactivos en la progresión de la uropatía obstructiva<sup>200,267,285,353</sup>.

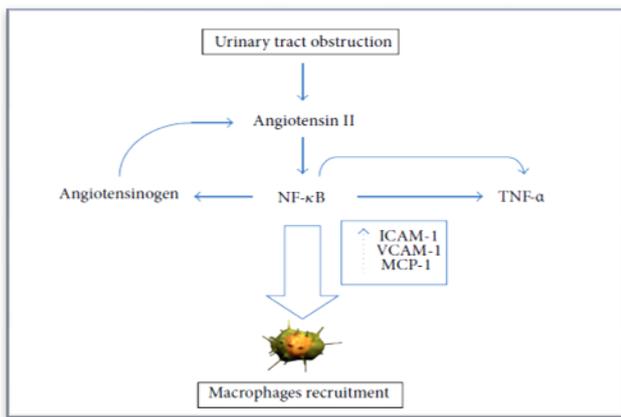
#### Angiotensina II.

La ANG II es responsable de la progresión de un gran número de enfermedades renales hacia enfermedad renal terminal, entre las que se encuentra la nefropatía obstructiva<sup>199,354-356</sup>. Todos los componentes del sistema renina-angiotensina, entre los que se incluyen los sustratos, las enzimas implicadas en su síntesis y degradación, así como los receptores de la angiotensina, están presentes en el riñón<sup>357</sup>. La ANG II puede ser producida tanto a nivel sistémico, como en varios tejidos orgánicos, entre los que se encuentra el corazón y la pared de los vasos sanguíneos<sup>354</sup>.

La ANG II puede unirse a dos tipos de receptores a nivel renal, el AT<sub>1</sub> y el AT<sub>2</sub>. Las uniones ANG II – AT<sub>1</sub> ocasionan el desarrollo de una marcada vasoconstricción arteriolar, estimulación del crecimiento tisular y activación de fibroblastos y miocitos; mientras que los efectos de la unión a los receptores AT<sub>2</sub>, se caracterizan por resultados opuestos a los anteriores, principalmente consistentes en la aparición de una vasodilatación arteriolar, con respuestas antiproliferativas; así como un incremento en la apoptosis celular. De esta forma, son las uniones con los receptores AT<sub>1</sub>, las que originan los efectos perjudiciales de la ANG II en la progresión de la nefropatía<sup>354</sup>.

Pero además de los efectos nocivos que la ANG II puede provocar directamente sobre el riñón obstruido, muchos de los fenómenos fisiopatológicos que suceden tras una uropatía obstructiva, son consecuencia directa de la sobreexpresión de determinados factores e intermediarios, en respuesta al incremento local de los niveles de ANG II, entre los que cabe destacar el factor de crecimiento transformante  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la osteopontina, la molécula de adhesión de células vasculares -1 (VCAM-1), el factor nuclear kB (NF-kB), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico<sup>354</sup>.

Otra de las consecuencias del incremento de la liberación de ANG II ante un proceso obstructivo es la estimulación del estrés oxidativo, que potencia el efecto vasoconstrictor de los péptidos por el incremento del catabolismo de óxido nítrico (NO). Del mismo modo, la generación de especies reactivas de oxígeno por parte de la ANG II puede promover la aterogénesis, mediante mecanismos como la oxidación de colesterol lipoprotéico de baja densidad<sup>358</sup>. El propio incremento de la ANG II actúa a modo de estímulo potenciador de la catálisis de más ANG II, aumentando exponencialmente su concentración en las primeras fases de la uropatía obstructiva y con ella, todos sus efectos negativos en la progresión de la nefropatía. De esta manera, el incremento inicial de la ANG II favorece la activación de dos agentes fundamentales en este proceso: el NF-kB y el TNF- $\alpha$ . El NF-kB promueve la expresión del gen angiotensinógeno, precursor de la síntesis de la ANG II. A su vez, el TNF- $\alpha$  es capaz de impulsar por sí mismo la activación de NF-kB, formándose un bucle de alimentación que favorece la formación de ANG II<sup>355,359-360</sup> (FIGURA 5).



**FIGURA 5.** Amplificación autocrina de la señalización de la Angiotensina II y Factor de Necrosis Tumoral. Angiotensina II: ANG II; Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ; NF- $\kappa$ B: Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de las células B activadas; ICAM-1 : molécula de adhesión intercelular-1; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos-1; VCAM- 1: Molécula de adhesión celular vascular-1 (Lucarelli *et al*, 2014<sup>361</sup>).

### Factor de necrosis tumoral $\alpha$ .

La lesión renal está asociada a una elevación en la expresión de TNF- $\alpha$ , desde las propias células renales, concretamente desde el epitelio de las células tubulares proximales y de las células mesenquimales glomerulares, mediado a través de interleuquinas intermediarias y lipopolisacáridos que son estimulados por el incremento de los niveles de ANG II<sup>362</sup>.

La unión del TNF- $\alpha$  a sus receptores específicos activa diferentes vías de señales de transducción que dan lugar a la expresión de una gran variedad de factores de transcripción, citoquinas, factores de crecimiento, receptores, moléculas de adhesión celular, procesos mediadores de inflamación, proteínas de fase aguda y proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>199,363</sup>. Estos agentes inducidos por el TNF- $\alpha$  actúan a modo de factores quimiotácticos y de potenciadores de la expresión de la proteína-1, que promueven la migración de leucocitos, macrófagos y monocitos principalmente, al intersticio renal del riñón afectado. Los estudios de

Mulligen *et al* demuestran que el infiltrado de macrófagos ya se encuentra presente a las 4 horas tras la obstrucción; incrementado por 10 veces a las 24 horas<sup>364</sup>.

Por tanto, esta citoquina potencia los cambios en el volumen intersticial del riñón afectado, favoreciendo la diferenciación de miofibroblatos y la activación de NF- $\kappa$ B<sup>365</sup>. Se ha estimado que la ANG II, en asociación al TNF- $\alpha$  es responsable de entre un 70-80% de los acontecimientos que suceden durante la nefropatía obstructiva<sup>366</sup>.

### Factor de crecimiento transformante $\beta$ 1.

El TGF- $\beta$ 1 es una proteína sintetizada como una pro-hormona por las células epiteliales renales, macrófagos y fibroblastos intersticiales. Para ejercer su acción biológica necesita ser activado, a través de un mecanismo que, a pesar de no estar del todo esclarecido<sup>353</sup>, se considera que intervienen en este, diferentes mediadores como la trombosponina 1 (TSP-1)<sup>367</sup>, la transglutaminasa tisular<sup>368</sup> y las metaloproteinasas 2 y 9<sup>369</sup>.

El TGF-  $\beta$ 1 actúa como potenciador de la formación de fibrosis intersticial ante un proceso obstructivo, a través de su propio impacto en la matriz extracelular y mediante el estímulo de la fibrogénesis<sup>370</sup>. En este último sentido, el TGF-  $\beta$ 1 estimula la proliferación de fibroblastos, induce la producción de colágeno, proteoglicanos, laminina y fibronectina y, simultáneamente, inhibe la colagenasa<sup>371-376</sup>. Este factor también promueve la producción de inhibidores de la peptidasa, favoreciendo el depósito de la mayor parte del tejido fibrótico formado<sup>353,377</sup>. Finalmente, el TGF- $\beta$ 1 disminuye las metaloproteinasas degradativas de la matriz extracelular<sup>373-375</sup>, a la vez que promueve la síntesis de receptores de proteína en el espacio intersticial, como las osteopontinas y las integrinas, que ejercen una atracción quimiotáctica de los macrófagos<sup>353,378</sup>.

Un incremento en la expresión de TGF- $\beta$ 1 ha sido observado en respuesta a una obstrucción del tracto urinario superior en modelos animales, tanto fetales como adultos, experimentando un pico máximo a los 4 o 5 días de la uropatía<sup>379</sup>.

### Infiltrado inflamatorio intersticial.

Como queda reflejado en el anterior apartado, la fuerte activación del sistema intrarrenal renina-angiotensina, que acontece tras una obstrucción ureteral, da lugar a la liberación de diferentes agentes, principalmente el TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 y NF- $\kappa$ B, que promueven el reclutamiento monocitario en el espacio intersticial renal, mediante la liberación de una gran variedad de citoquinas y quimiocinas, que liberan estímulos de atracción para los macrófagos<sup>380</sup>.

La activación de estos macrófagos es en parte responsable de la evolución de la nefropatía obstructiva. De este modo, la activación clásica contribuye al desarrollo de la fibrosis intersticial y apoptosis tubular; sin embargo, determinadas poblaciones de macrófagos pueden intervenir a través de una activación alternativa, con efectos beneficiosos para la evolución del proceso, ya que atenúa la potenciación de la respuesta inflamatoria<sup>381</sup>.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto la importancia de la inflamación intersticial en la respuesta temprana a la uropatía obstructiva. De hecho, las estrategias encaminadas a prevenir la degradación de I $\kappa$ B, un inhibidor endógeno de NF- $\kappa$ B, puede disminuir la infiltración intersticial de macrófagos tras una obstrucción ureteral<sup>200,382</sup>.

### 2.3.2. Fibrosis.

Consecuentemente al conjunto de reacciones descritas previamente y que tienen lugar en el riñón tras una obstrucción en el sistema colector superior, el espacio intersticial renal se encuentra infiltrado por fibroblastos. El origen de estos fibroblastos es múltiple: una parte de ellos está formada por los

propios fibroblastos que conforman el espacio intersticial del riñón sano; además, gran cantidad de estas células provienen de la transformación de las células tubulares epiteliales en células mesenquimales, bajo la acción del TGF  $\beta$ 1; finalmente, el incremento de fibroblastos en el intersticio renal motiva la diferenciación de las células madres pluripotenciales presentes en esta región hacia fibroblastos<sup>199,285,383</sup>.

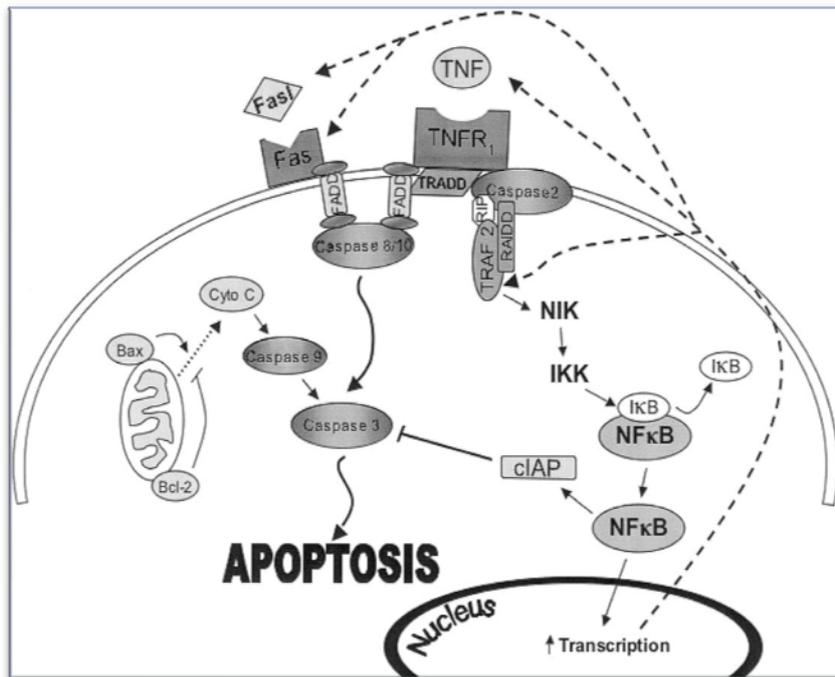
Si el proceso obstructivo continúa, los fibroblastos expresan  $\alpha$ -actina, por lo que experimentan la transformación en citoquinas fibrogénicas, por la acción del TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ 1, que causan una fibrosis progresiva de todo el intersticio renal<sup>384</sup>. Si estos procesos suceden en la etapa fetal, conducen a la aparición de cambios glomerulares, como esclerosis glomerular, y reducción de la masa tubulointersticial, dando lugar a riñones displásicos en el momento del nacimiento<sup>385</sup>.

### 2.3.3. Apoptosis.

La apoptosis también desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la uropatía obstructiva (FIGURA 6). Tras el estudio de Gobé y Axelsen<sup>386</sup>, se han publicado numerosos trabajos sobre la importancia de la apoptosis tubular en la mediación de la atrofia tubular eventual como consecuencia de la obstrucción ureteral crónica<sup>387-390</sup>. Estos resultados iniciales desencadenaron un gran interés en la comprensión de los factores responsables de la regulación de la apoptosis renal<sup>199,303</sup>.

Diversos factores consecuentes a la uropatía obstructiva pueden iniciar la apoptosis, como la hipoxia, la isquemia, determinadas citoquinas, factores de crecimiento, ANG II, TNF- $\alpha$ , especies reactivas de oxígeno y compresión mecánica por el incremento de presión<sup>391-392</sup>.

Estos factores actúan en una familia de receptores de membrana celular que incluye el TNF- $\alpha$  y el ligando FAS. Todos los miembros de esta familia



**FIGURA 6.** Patogénesis de la apoptosis. La apoptosis puede ser inducida mediante la estimulación del TNF-1 y el ligando Fas . A raíz de la unión del ligando a los receptores, determinadas proteínas adaptadoras, como FADD y TRADD son reclutadas y coinducen a la activación de la cascada de osteriormente cometen el celular a la apoptosis mediante la caspasas. La apoptosis también puede ser desencadenada por la liberación mitocondrial del Citocromo C, un proceso que es facilitado por Bax/Bad e inhibido por Bcl-2/Bcl-XL. El complejo TNFR1/TRADD también puede conducir a TRAF2 y RIP a activar la cascada de reacciones que resulta en la degradación de IκB y la consecuente activación de NF-κB. Finalmente, NF-κB se promover el incremento de la expresión moléculas de supervivencia celular (TRAF1, TRAF2 , IAP) o de factores proapoptóticos (ligando FAs y TNF-α) (Misseri et al, 2004353).

comparten un dominio intracitoplasmático común, denominado “dominio muerte”. La estimulación de estos receptores provoca cambios conformacionales en el dominio muerte, que desencadenan la activación de una cascada de intermediarios moleculares, los cuales activan a su vez, cascadas de señales citoplasmáticas, de las cuales, la mejor conocida es la vía de la proteína quinasa mitógeno-activada<sup>393-394</sup>. Estas señales apoptóticas generadas pueden actuar en los receptores de citoquinas de la membrana celular, o bien ocasionar un daño directo en la membrana celular por la liberación de moléculas estructurales como la ceramida<sup>393</sup>. El receptor de la

citoquina ligado puede promover otras cascadas de señales citoplasmáticas que conducen a la activación de la reacción de convergencia de todas las cascadas de señales, la activación de proteasas aspartato-específicas o caspasas. Las caspasas son una familia de enzimas presentes en el citoplasma celular, en su forma inactiva; de manera que las caspasas activadas representan el efector central de la apoptosis celular<sup>395-396</sup>.

Los riñones con obstrucción ureteral desarrollan cambios túbulo-intersticiales, consiste en dilatación, atrofia y generación de fenotipos inmaduros en los casos de uropatías congénitas. Estas lesiones

tubulares ocasionan el incremento de apoptosis celular tubular e intersticial, mediada por la activación del gen p53. Así, la apoptosis que acontece durante el desarrollo de la nefropatía puede ser tanto dependiente del gen p53, el cual actúa mediante la activación de las caspasas 1, 11 y 12; como independiente de este factor, en cuyo caso están involucrados miembros de las familias del bcl-2 y receptores de muerte celular<sup>376,395</sup>.

### 2.3.4. Restablecimiento de la funcionalidad.

El restablecimiento de la función del riñón afectado por una uropatía obstructiva, tras la resolución de la misma depende de diversos factores como la duración y gravedad de la obstrucción, la presencia de infecciones concomitantes, la edad del paciente o la función del riñón afectado antes de realizar la cirugía<sup>314,397</sup>.

Respecto a la duración de la obstrucción, diversos autores<sup>267,319,329,384,398-399</sup> apuestan por una resolución quirúrgica temprana de la uropatía obstructiva; con el fin de conseguir una recuperación más efectiva de la funcionalidad renal<sup>200,267,331,398</sup>, al limitar el daño residual del parénquima renal<sup>319,399</sup>.

Al hilo de lo anterior, algunas series clínicas muestran un incremento significativo de la función renal en los pacientes intervenidos antes del año de edad, respecto a aquellos en los que la cirugía se ve retrasada<sup>400-401</sup>. Por este motivo, Shokeir *et al* recomiendan una resolución temprana en los pacientes con obstrucción congénita de la unión pieloureteral, siempre que el índice de filtración glomerular sea inferior al 40%<sup>401</sup>.

De manera similar a estas observaciones clínicas, la resolución temprana de una obstrucción parcial de la UPU en roedores neonatales permite la recuperación de la función normal; mientras que la resolución tardía no<sup>331</sup>. A nivel histológico, la resolución a los 5 días de una obstrucción ureteral en roedores neonatales revela apoptosis tubular, atrofia tubular y

la formación de glomérulos atubulares con fibrosis intersticial a los 21 días del tratamiento<sup>402</sup>. Sin embargo, el parénquima renal se somete a una fuerte remodelación, con una resolución del 80% de la atrofia tubular y la fibrosis intersticial en el día 42 tras la resolución<sup>402</sup>.

Mención especial merece la obstrucción ureteral bilateral. Tanto los estudios experimentales efectuados en roedores, como el seguimiento de pacientes con uropatía obstructiva bilateral, ponen de manifiesto el desarrollo de una disminución progresiva de la funcionalidad renal tras la resolución quirúrgica, consistente en el detrimento en la capacidad de concentración urinaria, así como deterioro en la excreción de ácido úrico y de acuaporina 2<sup>308,311,319,399</sup>. Al igual que en la obstrucción ureteral unilateral, en el caso de la presentación bilateral, el retraso en la cirugía está asociado con peores resultados funcionales a largo plazo<sup>319</sup>.

Respecto al grado de la obstrucción, tanto los estudios clínicos como experimentales coinciden en que las obstrucciones de carácter completo o aquellas que cursan con un elevado grado de hidronefrosis, consiguen peores resultados funcionales a corto y largo plazo, independientemente del momento en el que se haya efectuado el tratamiento<sup>285,385,402</sup>. Estos estudios también han detectado la existencia de una fuerte correlación entre la presencia de un grado alto de hidronefrosis y la evolución insatisfactoria del paciente hacia fibrosis intersticial<sup>399</sup>.

En la comprensión del restablecimiento de la función renal tras la resolución de una uropatía obstructiva, resulta importante considerar las diferencias existentes entre el paciente neonatal y el adulto. En el feto, la nefropatía obstructiva puede resultar particularmente devastadora; porque el crecimiento renal y el desarrollo continuo de la nefrona se ven interrumpidos por la progresión de la fibrosis intersticial<sup>303</sup>. Esto es debido a que en el riñón

en desarrollo presenta una preponderancia de receptores AT<sub>2</sub>, respecto al riñón maduro<sup>403</sup>. Así, el riñón neonatal con un uréter obstruido experimenta una proliferación tubular reducida, pero con una apoptosis exacerbada<sup>384,403</sup>. Esto puede conducir a alteraciones en el subsiguiente desarrollo renal, incluso en determinados casos en los que la obstrucción se resuelve rápidamente<sup>303</sup>. Para solventar este problema, algunos trabajos experimentales efectuados en ovinos y primates apuestan por la resolución quirúrgica fetal, durante la nefrogénesis, arrojando a la luz resultados funcionales superiores al tratamiento postnatal<sup>404-405</sup>.

Tras la resolución de la obstrucción ureteral, el IFG puede incrementarse durante las 2-4 semanas siguientes al tratamiento<sup>200,397</sup>. No obstante; se ha demostrado que tras esta etapa de recuperación, puede suceder un empeoramiento de la funcionalidad renal a largo plazo, con disminución del IFG y proteinuria<sup>267,314</sup>. Tanto es así, que se ha documentado que el 42% de los niños sometidos a una pieloplastia por obstrucción congénita de la UPU no experimentan una recuperación completa de la función renal a largo plazo<sup>400</sup> y entre el 30 y el 50% de pacientes con lesiones obstructivas congénitas desarrollan fallo renal o enfermedad renal de estadio final, en la primera década de su vida<sup>406-407</sup>.

El detrimento a largo plazo de la función del órgano es el reflejo de la progresión tardía de las lesiones renales instauradas durante el proceso obstructivo, que culminan en esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial<sup>329,331,391</sup>. A este respecto, se ha evidenciado que incluso las obstrucciones agudas, de 3 y 5 días de duración, ya promueven el establecimiento en el espacio intersticial del riñón hidronefrótico de agentes profibróticos y proapoptóticos, capaces de conducir a un daño crónico del órgano<sup>397,408</sup>.

De manera reseñable, Chevalier *et al* observaron después de un año de la resolución de la uropatía obstructiva, que el parénquima renal del riñón contralateral al obstruido presentaba idénticas alteraciones escleróticas, fibróticas y apoptóticas<sup>391</sup> que el riñón hidronefrótico. Para los autores, estos resultados sugieren que el deterioro tardío de la función renal no sólo radica en la progresión de la lesión obstructiva en el riñón afectado; sino también en el desarrollo de lesiones en el riñón contralateral, como consecuencia del estado de hiperfiltración mantenido en el tiempo al que se ha visto sometido<sup>267,329,331,391</sup>.

La persistencia de lesiones residuales en el parénquima renal, podría además, desencadenar el desarrollo de alteraciones sistémicas, principalmente hipertensión. En roedores se ha demostrado que en ejemplares con hipertensión previa a la uropatía obstructiva, la creación del modelo de obstrucción, va ligado a la exacerbación de la enfermedad hipertensiva, incluso tras la eliminación de la causa de obstrucción<sup>268,409</sup>.

En vista de lo anterior, se considera que el restablecimiento a largo plazo de la función renal global y la del riñón afectado de una uropatía obstructiva, dependen en gran medida de los cambios fibróticos que suceden en el espacio intersticial. Es por ello que en los últimos 10 años, numerosos trabajos de investigación experimental han tratado de desarrollar estrategias farmacológicas encaminadas a contrarrestar los efectos nocivos de la cascada de reacciones que suceden tras la uropatía obstructiva, con el fin de evitar la progresión de la fibrosis intersticial y atrofia tubular<sup>5,285</sup>, como queda reflejado en la **TABLA 3**.

BIOMARCADORES POTENCIALES DE HIDRONEFROSIS DETECTADA PRENATALMENTE			
Biomarcador Urinario	Localización en el riñón	Función en el riñón	Nivel en la orina
<b>Factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-1)</b>	Células epiteliales de los túbulos renales, macrófagos y fibroblastos intersticiales	Principal modulador del proceso de cicatrización después de daño tisular	Incrementado
<b>N-acetil-beta-D-glucosamina</b>	Células epiteliales de los túbulos renales	Indicador de daño tubular	Incrementado
<b>Péptido quimiotáctico monocito 1 (MCP-1)</b>	Células epiteliales de los túbulos renales	Quimiotáctico y factor activador de monocitos	Incrementado
<b>Factor de crecimiento epidérmico alfa (EGF)</b>	Células epiteliales de los túbulos renales	Mediador de la tubulogénesis normal y por daño tubular	Disminuido
<b>Endotelina-1 (ET-1)</b>	Conductos colectores medulares internos y glomerulares y en el endotelio de vasos renales	Vasoconstricción endógena	Incrementado

**TABLA 3.** Biomarcadores de diagnóstico y evolución en hidronefrosis congénita (Misseri et al 301)



# III. Derivaciones Urinarias

---

El manejo de la uropatía obstructiva del tracto urinario superior representa una entidad en constante cambio, principalmente en pacientes en los que la resolución definitiva de la afección por técnicas reconstructivas o endourológicas no está indicada, en individuos con estenosis complicadas recidivantes que no responden a otros tratamientos médicos y/o quirúrgicos y en pacientes con obstrucciones del sistema colector superior, secundarias a compresiones extrínsecas de origen maligno cuando el individuo no presente una esperanza de vida prolongada<sup>3,6,43,47</sup>.

---

En estos casos, el desarrollo de las técnicas de mínima invasión, como la disposición de catéteres o stents metálicos ureterales, representa una prometedora alternativa a las derivaciones urinarias tradicionales, como la nefrostomía percutánea, las derivaciones subcutáneas o el bypass nefrovesical<sup>265</sup>; debido a que estos procedimientos han demostrado desarrollar una menor morbilidad para el individuo, disminuyendo el traumatismo quirúrgico asociado al procedimiento, a la vez que se consigue una mejor tolerancia por el paciente, al evitar la necesidad de llevar bolsas de nefrostomía u otros tipos de drenajes externos<sup>265</sup>.

En los casos concretos de obstrucción ureteral por compresión extrínseca de origen maligno, las decisiones de manejo comprenden una compleja maraña donde además, entran en juego las emociones del paciente y de sus familiares, mejorar la calidad de vida y preservar la funcionalidad renal en pacientes, que, en la mayoría de los casos tienen una pobre esperanza de vida<sup>265</sup>. Por tanto, la función principal de los catéteres y de los stents metálicos ureterales en este tipo de paciente es maximizar la funcionalidad renal mientras se administra la terapia

específica para la neoplasia primaria, prevenir las infecciones por la retención de orina y evitar el dolor consecuente a la obstrucción<sup>410</sup>.

Por otra parte, cuando la etiología es de tipo benigno, los catéteres y stents ureterales se colocan de manera temporal hasta que se den las condiciones adecuadas para la resolución quirúrgica de la lesión; o de forma permanente en aquellos pacientes que no se muestran como buenos candidatos para la cirugía reconstructiva y endourológica<sup>410</sup>.

A pesar de que ambos tipos de dispositivos, los catéteres y stents ureterales, se consideran sistemas de drenaje interno del tracto urinario superior, conceptualmente hablando, difieren de manera sustancial, en su forma de mantener abierto el paso biológico de la orina a través del uréter. Mientras que el catéter ureteral consiste en un conducto hueco, que discurre por el interior del sistema colector, de manera que establece una comunicación directa desde la pelvis renal hasta la vejiga de la orina; los stents ureterales están formados por una malla que, al ser liberada en el interior del uréter se expande y dilata la región estenosada, actuando a modo de armazón que mantiene abierta la luz ureteral<sup>411</sup>.

El sistema de fijación de los catéteres ureterales consiste en la formación de un bucle en ambos extremos, proximal y distal, con el que se ancla a la pelvis renal y a la vejiga de la orina, respectivamente, por lo que se denominan catéteres ureterales doble jota. Por su parte, los stents ureterales, sólo abarcan el segmento estenótico, por lo que el sistema de fijación de estos dispositivos a la pared ureteral radica únicamente en la fuerza radial que ejercen sobre la mucosa ureteral<sup>32</sup>.

Independientemente de su diseño, las características de estas herramientas van a depender del material que lo compone; de modo que los catéteres ureterales doble jota están fabricados de polímeros plásticos; aunque recientes diseños están compuestos de aleaciones metálicas<sup>412</sup>;

mientras que los stents autoexpandibles normalmente son metálicos; a pesar de que pueden contener otros materiales en sus cubiertas que le permiten mejorar sus propiedades en el tracto urinario superior<sup>47</sup>.

### 1. Biomateriales en Urología.

Una gran variedad de biomateriales han sido utilizados o testados para la fabricación de catéteres y stents ureterales a lo largo de la historia de la Urología. De hecho, la elección del material es si cabe, más importante que el propio diseño del dispositivo, puesto que los efectos que estos instrumentos desarrollarán en la vía urinaria, tanto deseables como nocivos, dependen directamente las propiedades de los compuestos con los que están contruidos<sup>47</sup>, como se refleja en la **TABLA 4**.

PROPIEDADES DE LOS BIOMATERIALES DE LOS CATÉTERES Y STENTS URETERALES	
<b>MEMORIA</b>	Capacidad para mantener o recuperar su forma y dimensión originales en el interior del uréter como consecuencia del entrecruzamiento polimérico, que resulta de los enlaces físicos y químicos entre las cadensa de las macromoléculas.
<b>DUREZA O FUERZA DE RETENCIÓN</b>	Carga expresada en gramos necesaria para mantener la memoria en distintas situaciones de compresión.
<b>ELASTICIDAD</b>	Capacidad del biomaterial para modificar su forma mediante manipulación o adaptarse a la forma del uréter, sin perder su memoria.
<b>FUERZA TENSIL</b>	Tensión ejercida en sentido opuesto a los extremos del catéter que es necesaria para su rotura. A mayor fuerza tensil, mayor posibilidad de obtener un ratio de diámetro interno-externo del stent mayor y de colocar agujeros laterales.
<b>ELONGACIÓN</b>	Elasticidad del catéter o incremento en su longitud inducido por el estiramiento del mismo hasta el momento inmediatamente previo a su rotura.
<b>BIODURABILIDAD</b>	Habilidad del biomaterial para permanecer en el interior del organismo sin degradación de su función y estructura.
<b>BIOCOMPATIBILIDAD</b>	Estado utópico en el cual un biomaterial presenta una interfase con un entorno fisiológico sin que el material influya adversamente sobre el entorno y viceversa.
<b>COEFICIENTE DE FRICCIÓN</b>	Resistencia que ofrece un biomaterial al deslizamiento, la cual determina la facilidad del paso del dispositivo por el uréter para su disposición y/o recambio.
<b>RADIO-OPACIDAD</b>	Radio-densidad del material a los rayos X, que se cuantifica en unidades Hounsfield (UH) y que determina la facilidad de visualización del catéter durante su manipulación bajo guía fluoroscópica.

**TABLA 4.** Propiedades de los biomateriales de los catéteres ureterales<sup>3-4</sup>.

El catéter o stent ideal debería ser inerte, resistente a la incrustación y adecuado para su empleo en periodos de tiempo prolongados, sin necesidad de ser recambiado<sup>4</sup>. Desgraciadamente, ningún material en la actualidad otorga estas características a los catéteres ureterales. Por este motivo, en las últimas décadas, la búsqueda de biomateriales más idóneos para el tracto urinario ha sido el objeto de numerosos trabajos de investigación.

### 1.1. Biomateriales plásticos

El empleo de materiales dentro del tracto urinario data de la época de los egipcios, quienes empleaban catéteres de papiro para el drenaje de la orina<sup>47</sup>. En la década de 1960, cuando comenzaron a emplearse los primeros diseños de catéteres ureterales que conforma la primera generación de polímeros utilizados en la vía urinaria<sup>413-414</sup>. No obstante, el alto coeficiente de fricción que mostraban estos dispositivos dificultaba en gran medida su implantación; motivo por el cual, en la década de 1970, la silicona fue reemplazada por el polietileno. Los catéteres ureterales fabricados a base de polietileno resultaron ser altamente inestables en el entorno hostil que representa la orina, de modo que rápidamente se deterioraban y fragmentaban, con todos los efectos adversos que esto acarrea<sup>415-416</sup>. De este modo, una tercera generación de polímeros, compuesta por poliuretano y sus derivados, comienza a emplearse en la década de 1980<sup>417-418</sup>. En la actualidad, los catéteres empleados con más frecuencia son los construidos con modificaciones de este polímero, por sus propiedades aceptables en el tracto urinario y su bajo coste. A pesar de ello, la silicona continua representando el estándar de oro de los biomateriales de los catéteres ureterales y los nuevos diseños realizados con copolímeros de este compuesto ofrecen mejores características que los de poliuretano<sup>4</sup>.

### Poliuretano y sus derivados

El poliuretano es un polímero lineal, formado por enlaces de uretano con una red central que contiene grupos carbamato<sup>4</sup> (-NHCO<sub>2</sub>). Esta estructura confiere al catéter buenas propiedades mecánicas, biocompatibilidad y bajos índices de migración. Desgraciadamente, también facilita la adhesión bacteriana y la incrustación por oxalato cálcico, estruvita e hidroxilapatita<sup>419-420</sup>.

En referencia a la adhesión microbiana, el agente patógeno aislado con mayor frecuencia en el *biofilm* resultante de la superficie de catéteres de poliuretano es el *Enterococcus faecalis*, siendo su incidencia significativamente mayor que la encontrada en catéteres fabricados con silicona o Silitek<sup>®419,421</sup>. Por su parte, el factor de riesgo más importante que acelera la formación de incrustaciones es la presencia de urolitiasis en el tracto urinario; no habiéndose encontrado evidencias de que los niveles elevados de oxalato cálcico y magnésico influyan en su aparición<sup>421</sup>.

La fractura del catéter de poliuretano puede ocurrir como una complicación tardía y habitualmente ésta acontece a nivel de los agujeros de drenaje en los extremos del dispositivo. Debido a que se ha constatado que el drenaje de orina sucede principalmente alrededor del catéter y no por su interior, determinados trabajos proponen la eliminación de dichos orificios para solventar este problema<sup>4,32</sup>.

Otro de los efectos adversos de este material, en este caso a corto-medio plazo, es el desarrollo de molestias en el paciente, que en ocasiones puede conducir a la retirada anticipada del dispositivo; siendo los síntomas más frecuentes, la incontinencia, polaquiuria, hematuria, bacteriuria, fiebre y dolor en el flanco<sup>47</sup>.

Todas estas complicaciones reducen el tiempo de permanencia del catéter en el paciente, por lo que debe ser recambiado periódicamente. Para reducir

estos efectos adversos, principalmente en lo referido a la adhesión bacteriana e incrustación, se han desarrollado dos estrategias<sup>4,32,47</sup>.

La primera de ellas consiste en disponer en la superficie del catéter una capa o cubierta cuyas características sean más deseables en el entorno urinario. Los principales materiales empleados para construir estas cubiertas son los siguientes<sup>4</sup>:

**Ácido hialurónico.** Se trata de un glicosaminoglicano inhibidor de la nucleación, crecimiento y agregación de sales. Por consiguiente, los catéteres de poliuretano cubiertos con este material son más resistentes a la incrustación, además de presentar una mejor biocompatibilidad con propiedades mejoradas. A pesar de ello, no hay estudios clínicos al respecto y su efectividad tan sólo ha sido evidenciada *in vitro*<sup>422-424</sup>.

**Hidrogel.** Los catéteres de poliuretano cubiertos con este material liberan Inmunoglobulina G, reduciendo así la adhesión bacteriana al favorecer la actividad fagocítica de los componentes de la inmunidad celular, monocitos y neutrófilos. Además, este compuesto le confiere mejores propiedades físicas como mayor radio-opacidad y menor coeficiente de fricción, que facilita la inserción del catéter, incluso ante obstrucciones graves<sup>425</sup>.

**Heparina.** Este agente, habitualmente empleado como anticoagulante, se caracteriza por poseer la mayor densidad de carga negativa de todas las moléculas biológicas conocidas, lo que le confieren importantes propiedades antiagregantes. Así, tanto en los estudios experimentales como en los ensayos clínicos<sup>426-427</sup> efectuados con catéteres de poliuretano cubiertos con heparina se muestran libres de incrustación, incluso en diferentes rangos de pH. Este hallazgo puede permitir prolongar los tiempos de permanencia de los catéteres, prolongando el tiempo de recambio<sup>426-427</sup>.

**Polivinilpirrolidona.** Este compuesto, también conocido como povidona, es un polímero soluble en

agua, con una capacidad de absorción del 40% de su peso. Al emplearlo como cubierta, otorga al catéter de poliuretano una superficie no adhesiva, suave y blanda, que minimiza la dificultad durante la inserción del dispositivo. Los estudios *invitro* han mostrado menor adhesión de bacterias como *E faecalis* y *E coli*, además de disminuir las incrustaciones por estruvita<sup>428</sup>.

**Carbono tipo Diamante.** Las cubiertas de este material otorgan al catéter mayor resistencia a las incrustaciones y la adhesión bacteriana, debido a su naturaleza hidrofílica; aunque no se han realizado estudios *in vitro* ni ensayos clínicos con este compuesto<sup>429</sup>.

La segunda estrategia empleada para mejorar las características del poliuretano como polímero para la fabricación de catéteres es la modificación del sustrato. De este modo, al poliuretano se le añaden determinados aditivos que mejoran las características de los catéteres<sup>4</sup>. En la **TABLA 5** quedan resumidos las características de los más importantes; que citaremos a continuación:

**TecoFlex®.** Se trata de un poliuretano alifático, con mayor radio-opacidad. Este polímero se emplea como catéter porque se suaviza considerablemente a los pocos minutos de su inserción. Un ejemplo es Quadra-Coil® *Multi-Lenght Ureteral Stent* (ACMI, Southborough, MA), fabricado a base de este polímero, con una cubierta muy hidrofílica. Los catéteres dispuestos en humanos, revelan incrustaciones severas de cristales de oxalato cálcico monohidratado, proteínas y ácido úrico<sup>430</sup>.

**Hydrothane®** (Cardiotech International. Woburn, MA). Su estructura consiste en un glicol politetrametileno, a base también de poliuretano alifático, en el cual las unidades de glicol confieren un incremento notable en la hidrofiliidad, con una capacidad de absorción de agua en torno al 5%-25% de su peso. Tiene una alta fuerza tensil y capacidad de

elongación. La ausencia de grupos aromáticos mejora las propiedades biológicas del catéter, debido a que se reducen las fuerzas de Van de Waals entre las porciones del polímero y los grupos funcionales de las cadenas laterales de las proteínas<sup>431</sup>. Este compuesto no representa, por tanto, un sustrato adecuado para la adhesión celular y crecimiento; pero la reorientación de las porciones hidrofílicas puede dar lugar a la activación del sistema del complemento<sup>4</sup>.

**ChronoFlex®** (Cardiotech International, Woburn, MA). Este polímero retiene una proteína hidrofóbica, como  $\alpha_1$  microglobulina, lo que sugiere que forma en su superficie una capa condicionante estable en incubación con suero y orina. El polímero también soporta la adhesión de fibroblastos y el crecimiento y ciclo celular. La adhesión de *Pseudomona aeruginosa* en la orina o suero tratados con Chronoflex® fue mayor que con Hidrotano, lo que demuestra diferentes patrones en la adsorción de proteínas entre estos polímeros<sup>432</sup>.

**Percuflex®** (Boston Scientific, Natick, MA). A temperatura ambiente, este compuesto es suave y flexible, lo que le otorga una superficie lisa a los catéteres fabricados con este material. Sin embargo, pese a sus favorables propiedades físicas, los estudios demuestran niveles de incrustación similares al poliuretano<sup>433</sup>. Este polímero ha sido empleado para fabricar los *jotas*, renal y vesical, del catéter ureteral Polaris® (Boston Scientific, Natick, MA), con el objetivo de facilitar la inserción y reducir la irritación vesical y los signos clínicos que los catéteres producen<sup>265</sup>.

**Aquavene®** (Menlo Care, Menlo Park, CA). Está formado por un polímero hidrofílico, como el hidrogel, en combinación con un componente no hidrofílico, como el uretano, la silicona o el cloruro polivinilo. Esta composición se hincha, incrementando en talla y manteniendo su fuerza. Estudios in vitro han demostrado que es más resistente a la

incrustación y a la obstrucción de la luz interna del catéter que otros materiales. Asimismo, Aquavene® es duro en condiciones secas y se vuelve suave inmediatamente tras su hidratación, lo cual garantiza una fácil inserción y menores molestias para el paciente<sup>434</sup>.

**Sof-Flex®** (Cook Urological, Spencer, IN). Los catéteres compuestos por este polímero se emplean habitualmente para el drenaje temporal desde la unión pieloureteral hasta la vejiga de la orina. Estos catéteres poseen una capa ultrafina de este polímero hidrofílico, de forma que cuando está activado atrae y retiene agua y otros líquidos creando una superficie de baja fricción. Los catéteres ureterales que fueron insertados a pacientes tratados con ciprofloxacino desarrollaron fuertes niveles de incrustaciones de carbonato cálcico y oxalato; pero no hubo formación de biofilm sobre su superficie<sup>435-436</sup>. Se evidenció adsorción de antibióticos en la superficie del catéter en pacientes sometidos a antibioterapia oral<sup>436</sup>.

### Silicona y sus derivados

La silicona ha demostrado ser un compuesto superior al poliuretano en muchos aspectos; sin embargo, el alto coeficiente de fricción que presenta este biomaterial hace necesario emplear polímeros derivados de la misma para la fabricación de catéteres<sup>4</sup>.

Las características ultraestructurales de la silicona le dotan de una superficie uniforme, sin irregularidades, lo cual hace que los dispositivos sean menos propensos a las incrustaciones de hidroxiapatita y estruvita<sup>420</sup>; no obstante, las incrustaciones de oxalato y carbonato cálcico son frecuentes<sup>435</sup>.

En cuanto a la adhesión de microorganismos, se ha encontrado mayor incidencia de colonización por parte de *E faecalis* que en los catéteres de poliuretano cubiertos y no cubiertos con hidrogel; sin embargo, la presencia de otras bacterias como *E coli* es menor<sup>420</sup>; aunque dicha proliferación bacteriana podría ser fácilmente inhibida con la administración

de antibioterapia oral, ciprofloxacino<sup>435</sup>. Otra vía para reducir la adhesión de microorganismos a la superficie del catéter es recubrirlo con citrato de plata, lecitina o silicona líquida<sup>437</sup>.

A pesar de considerarse como el estándar de oro para la composición de catéteres ureterales, principalmente porque causa menor reacción en el epitelio del tracto urinario superior<sup>418</sup>, la silicona no es empleada actualmente para la fabricación de estos dispositivos, debido a que posee un elevado coeficiente de fricción<sup>47</sup>. Son por ello, compuestos derivados de este polímero, bien por la adhesión de cubiertas, bien por la incorporación de otros copolímeros, los que sí se emplean en la práctica cotidiana (TABLA 5):

**C-Flex®** (Cook Urological, Spencer, IN). Se trata de un elastómero termoplástico, que se recubre con Hidrogel para la fabricación de catéteres ureterales. En estudios *in vitro*, estos dispositivos son rápidamente cubiertos por una capa orgánica que promueve la cristalización cuando se encuentran en orina supersaturada. Por este motivo, se recomienda su uso sólo en un entorno libre de proteínas<sup>432</sup>. Posee una gran resistencia a la compresión, por lo que está indicado en caso de compresiones extrínsecas<sup>438</sup>.

**Silitek®** (ACMI, Southborough, MA). Los catéteres fabricados con este copolímero son altamente resistentes a las compresiones extrínsecas; aunque muestra mayor adherencia bacteriana que otros copolímeros<sup>419</sup>.

### Metálicos

Resonance: está construido de MP35N®, una aleación no magnética compuesta a base de molibdeno, cromo, cobalto y níquel. Lo cual le aporta una gran

fuerza tensil y resistencia a la corrosión, sulfidación, se muestra resistente a altas temperaturas y fragilidad ante el hidrógeno. Esta aleación ha sido empleada para la fabricación de otros dispositivos médicos, entre los que se incluyen stents cardíacos. Tiene propiedades superelásticas que le confieren una enorme fuerza, a la par que flexibilidad y es compatible con la resonancia magnética<sup>439</sup>. En principio se consideraba que las propiedades de esta aleación en contacto con la mucosa ureteral no provocarían reacción y no se desarrollaría la hiperplasia ureteral; pero posteriormente sí se ha evidenciado el desarrollo de crecimiento hiperplásico<sup>440</sup>. Según un estudio inicial realizado en la especie cunicula, no se aprecia mayor riesgo de incrustación en la orina, teniendo en cuenta que la orina de esta especie animal representa un entorno mucho más hostil, al tratarse de una orina hipercalcúrica. A pesar de esto, la experiencia de las series clínicas y la de trabajos experimentales posteriores han puesto de manifiesto la gran capacidad de este material para desarrollar incrustaciones<sup>439</sup>.

Un estudio realizado en la especie humana, evalúa la aparición de incrustaciones mediante microscopía electrónica y espectroscopia de energía dispersiva, de manera cronológica desde los 6 hasta los 36 meses de disposición. En todos los catéteres retirados se puede observar la aparición de una biocapa bacteriana, la cual se hace más densa a medida que avanza el tiempo. También aparecen componentes inorgánicos de precipitados como brushita y oxalato cálcico<sup>441</sup>. Por el contrario en este estudio no se evidenció sobrecrecimiento epitelial. Por lo que su empleo es segura para largos periodos de tiempo.

CARACTERÍSTICAS DE LOS POLÍMEROS DE USO FRECUENTE EN CATÉTERES URETERALES			
POLÍMERO	NOMBRE COMERCIAL	VENTAJAS	DESVENTAJAS
POLIURETANO	TECOFLEX®	Suavidad que favorece su inserción.	Incrustaciones severas de oxalato cálcico monohidratado, proteína y ácido úrico.
	HYDROTHANE®	Rápido radio de absorción de agua y buenas propiedades mecánicas tanto hidratado como deshidratado.	Activación del sistema del complemento debido a la reorientación de las porciones hidrofílicas.
	CHRONOFLEX®	Soporta la adhesión de fibroblasto, así como el crecimiento y ciclo celular.	Retiene proteínas hidrofóbicas, favoreciendo la formación de una capa condicionante.
	PERCUFLEX®	Magníficas propiedades físicas debido a la textura suave y blanda del catéter.	Fácilmente comprimible ante obstrucciones extrínsecas.
	SOF-FLEX®	Proporciona baja superficie de fricción	Altamente propenso a desarrollar incrustaciones de oxalato y carbonato cálcico.
HIDROGEL + URETANO/SILICONA/ CLORURO DE POLIVINILO	AQUAVENE®	Alta resistencia a la incrustación y obstrucción interna del catéter.	No existen datos clínicos.
ESTIRENO/ ETILEN-BUTILENO/ COPOLÍMEROS DE ESTIRENO	C-FLEX®	Alta resistencia ante fuerzas de compresión externa.	Efectivo sólo en un entorno libre de proteínas.
POLIÉSTER	SILITEK®	Mayor resistencia ante compresiones extrínsecas.	Mayor adhesión bacteriana.
MATERIAL POLIMÉRICO PATENTADO	TUDS*	Biodegradable, drenaje adecuado, previene complicaciones en el postoperatorio y satisfacción de todos los pacientes.	Sólo mantiene la patencia durante dos días.

**TABLA 5.** Comparación de los polímeros comercialmente disponibles como catéteres<sup>4</sup>. \*TUDS = Temporary Ureteral Drainage Stents (catéteres de drenaje ureteral temporales).

## 2. Catéteres ureterales doble jota.

### 2.1. Historia, evolución e indicaciones de los catéteres ureterales doble jota.

La disposición de catéteres ureterales doble jota representa en la actualidad, una herramienta fundamental en urología; sin embargo, los catéteres ureterales, tal y como los conocemos en la actualidad, han experimentado un gran desarrollo, no sólo en los materiales utilizados para su fabricación, sino también en su diseño<sup>32,47</sup>.

La era de los catéteres ureterales modernos, comienza en 1967, cuando Zimskind *et al*<sup>413</sup> refieren el empleo de un tubo de silicona de extremos abiertos insertado endoscópicamente para derivar la orina en obstrucciones malignas o fístulas ureterovaginales. Estos catéteres ureterales poseían una forma recta y estaban fabricados de silicona; de modo que, proporcionaban un adecuado drenaje interno y desarrollaban menos incrustaciones que otros componentes; pero carecían en sus extremos de algún tipo de mecanismo de anclaje por lo que migraban con frecuencia.

De manera paulatina, se fueron introduciendo pequeñas modificaciones en su diseño, con el objetivo de mejorar sus características y efectividad, entre las que cabe destacar el cierre del extremo proximal del catéter ureteral para facilitar su inserción con ayuda de un empujador<sup>414,442</sup>. Asimismo, Gibbons *et al* consiguieron disminuir la tasa migración del catéter ureteral, mediante la disposición de un reborde distal, que evitaba el desplazamiento proximal del dispositivo, y una serie de espículas puntiagudas, que disminuían su movimiento distal y expulsión, dando lugar al denominado stent de Gibbons<sup>443</sup>.

Posteriormente, se incorporó otro sistema de anclaje del dispositivo a la pelvis renal; cuyo fundamento consistía en que el catéter ureteral poseía un extremo proximal con forma de gancho o bucle, de tal modo que, al introducir una guía metálica a través del conducto interno del catéter

ureteral, el extremo permanecía recto, para facilitar su introducción; pero al retirar la guía, retomaba su forma de bucle original, para favorecer la retención en el tracto urinario superior<sup>444</sup>. En 1978, Finney *et al*<sup>445</sup> desarrollaron el catéter ureteral doble jota que poseía ambos extremos, proximal y distal, con forma de gancho, y que permitían el anclaje del catéter a la pelvis renal y a la vejiga de la orina, respectivamente; resolviendo en gran medida, el problema de la migración.

El catéter ureteral doble jota que se emplea con mayor frecuencia hoy en día, puede estar construido de diferentes biomateriales poliméricos sintéticos. Su sistema autorretentivo se fundamenta en el diseño descrito Finney *et al*, con la modificación de que ambos extremos del catéter poseen forma de bucle completo, en lugar de la forma de gancho o jota descrita previamente<sup>445</sup>.

Diferentes mejoras han sido propuestas para reducir las complicaciones de los catéteres ureterales doble jota; así como para mejorar su efectividad en el tratamiento<sup>32,47</sup>. En este sentido, cabe destacar el catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup>, un catéter ureteral doble jota, construido en material metálico y diseñado específicamente para soportar las altas fuerzas de compresión que suceden ante obstrucciones de carácter maligno. Entre las mejoras propuestas para reducir los efectos adversos de los catéteres cabe citar la modificación del extremo distal para disminuir su fricción sobre el trígono vesical, la creación de sistemas encaminados a evitar el reflujo vesicoureteral que acontece por la presencia del catéter en el trayecto intramural del uréter, diferentes diseños específicos para favorecer el descenso de litiasis, diversos sistema que facilitan la inserción y la retirada del dispositivo<sup>32,47</sup>. En la actualidad, la disposición de catéteres ureterales doble jota es una de las prácticas más comunes en

urología, debido a que representa una herramienta muy versátil para el manejo de multitud de afecciones del tracto urinario superior, habiéndose estimado que entre los años 2011 y 2012, se colocaron sólo en el Reino Unido, más de 15000 catéteres ureterales doble jota<sup>446</sup>.

Las indicaciones de la disposición de este tipo de dispositivos van encaminadas a la resolución de procesos obstructivos; bien como medida temporal, favoreciendo el drenaje de orina hasta el momento del tratamiento definitivo o ante obstrucciones transitorias, principalmente consecuentes a una intervención quirúrgica o endourológica; o bien como alternativa permanente de derivación urinaria, si la obstrucción no puede ser resuelta de manera definitiva<sup>6-7,14</sup>. Asimismo, el efecto dilatador que los catéteres ureterales ejercen en el sistema colector superior, acrecenta el espectro de situaciones clínicas en las que su disposición puede resultar beneficiosa. De este modo, la inserción de un catéter ureteral doble *jota* puede objetivar el descenso de urolitiasis o restos litiasicos, favorecer la cicatrización del uréter tras una intervención o incrementar el diámetro ureteral previa realización de un procedimiento endourológico<sup>2,20,28,31</sup>. A pesar de que su liberación es una práctica rutinaria en todos los servicios de urología, la disposición de catéteres ureterales doble jota no está exenta de complicaciones<sup>34</sup>, como se puede evidenciar en la **TABLA 6**.

#### COMPLICACIONES

- Síntomas de vejiga irritable
- Frecuencia y urgencia en la micción
- Incontinencia y Nicturia
- Hematuria
- Infecciones del tracto urinario
- Migración y mal posición
- Incrustación
- Inadecuada resolución de la obstrucción
- Erosión y fistulización
- Fractura
- Catéter olvidado

**TABLA 6.** Consecuencias y complicaciones de la colocación de catéteres ureterales doble jota.

## 2.2. Efectos de los catéteres ureterales doble jota en el tracto urinario superior.

Los efectos de los catéteres ureterales doble jota, tanto aquellos deseables, como las complicaciones potenciales relacionadas con su empleo, derivan directamente de las repercusiones que estos dispositivos ejercen sobre el urotelio con el que se relacionan, así como de las alteraciones que provocan en el peristaltismo ureteral, y sus cambios urodinámicos<sup>32</sup>.

Atendiendo a los efectos sobre la mucosa ureteral, los catéteres ureterales doble jota, al igual que cualquier otro material extraño alojado en el uréter, desencadenan una rápida reacción urotelial<sup>32</sup>, consistente en el desarrollo de tejido hiperplásico y engrosamiento de la pared ureteral, que es evidente desde las tres semanas de la disposición del dispositivo en la especie porcina<sup>1</sup>, pudiéndose retrasar su aparición hasta las 6 o 16 semanas en otras especies como la canina<sup>447</sup> y la cunicula<sup>448</sup>.

La magnitud de esta respuesta está condicionada por la biocompatibilidad del material que conforma el catéter. De este modo, la evolución de los biomateriales empleados en urología, que ha acontecido en las últimas décadas, tal y como se ha comentado en apartados previos de este trabajo, ha disminuido significativamente los efectos de los catéteres sobre el urotelio. De hecho, estudios comparativos, han puesto de manifiesto cómo los catéteres fabricados con *C-Flex*<sup>®</sup> –compuesto derivado de la silicona, el material considerado como referencia en términos de biocompatibilidad– desencadenan menor reacción urotelial que los catéteres de *Silitek*<sup>®</sup> o poliuretano<sup>418</sup>. Además, esta respuesta inflamatoria podría estar condicionada en gran medida, por el reflujo vesicoureteral que acontece con este tipo de dispositivos y la infección consecuente<sup>449</sup>.

Desde el punto de vista urodinámico, el objetivo inicial de la disposición de un catéter ureteral doble *jota* en el tracto urinario es el drenaje de orina desde la pelvis renal hasta la vejiga de la orina. En las primeras etapas tras la colocación del dispositivo, este flujo transcurre por una doble vía: intraluminal y extraluminal<sup>32,47</sup>. El transcurso de la orina por la luz del catéter depende de su diámetro interno y de la cantidad y características de sus agujeros laterales. No obstante, esta vía es sólo permeable las primeras horas tras su inserción, de modo que se ha evidenciado que la obstrucción completa ocurre entre las 17 y 47 horas de permanencia del catéter ureteral<sup>450</sup>, siendo este intervalo de tiempo dependiente, no sólo del diámetro del canal interno del dispositivo, sino también del material del que está fabricado y la tendencia de este compuesto a desarrollar incrustaciones<sup>4,450</sup>. Una vez que ocurre la oclusión del catéter, el drenaje de la orina es un mecanismo meramente pasivo, que acontece alrededor del catéter<sup>28,32,445</sup>.

En diferentes trabajos publicados se demuestra un incremento en la presión intrapiélica consecuente a la colocación de catéteres ureterales doble *jota*, interpretando estos resultados como un efecto obstructivo que el dispositivo ocasiona en el tracto urinario<sup>1-2,25,451</sup>. Esta elevación de la presión en el interior del sistema colector se hace más marcada ante altos grados de diuresis<sup>2,25</sup> y puede permanecer aumentada incluso una semana post-implantación del catéter<sup>451</sup>, hasta que se normalice el flujo de orina extraluminal<sup>25-26,280</sup>.

En respuesta a estos incrementos de presión, el peristaltismo ureteral experimenta una primera etapa en la cual se aumenta la frecuencia y la magnitud de la onda peristáltica, siendo ésta mayor, a mayor diámetro del catéter insertado<sup>28</sup>. El flujo de orina extraluminal es por tanto propulsado mediante un mecanismo de peristalsis activa, evidenciándose además hipertrofia de la capa muscular de la pared ureteral<sup>1</sup>.

Sin embargo, la onda peristáltica resulta ineficiente debido, en gran medida, a que el catéter ureteral impide que se produzca una plena coaptación del urotelio con cada contracción e interfiriendo en la correcta propulsión del *bolus* urinario. Progresivamente, la orina es drenada a través del uréter de manera pasiva, a la vez que la luz ureteral se dilata para acomodarse al flujo urinario y disminuye la frecuencia de la onda peristáltica<sup>1</sup>.

Los estudios experimentales, efectuados en modelos animales porcino y canino<sup>1,447</sup>, muestran que el peristaltismo ureteral está reducido y es prácticamente inútil tras 16 semanas de la disposición del catéter ureteral doble *jota*. Similares resultados son demostrados en el ser humano a partir de los 12 meses de permanencia del dispositivo<sup>452</sup>. Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela, debido a que emplean métodos de evaluación invasivos –nefrostomía percutánea o cistografía de comprensión–, que podrían interferir con la actividad del uréter<sup>28,453</sup>. De hecho, estudios más recientes que emplean sistemas no invasivos, comprueban similar comportamiento ureteral; pero el cese de la función peristáltica del uréter acontece en un intervalo de tiempo menor<sup>28,454</sup>. El seguimiento mediante ultrasonografía Doppler de pacientes con catéteres ureterales doble *jota*, pone de manifiesto que la actividad peristáltica es prácticamente inexistente a los dos meses post-implantación<sup>454</sup>. Venkatesh *et al*, emplean electrodos extra-ureterales implantados mediante laparoscopia en ejemplares de la especie porcina, afirmando cómo la interrupción del peristaltismo sucede antes de la primera semana de seguimiento<sup>28</sup>.

A pesar de que se ha sugerido que el tamaño del catéter ureteral afecta al grado de dilatación del uréter y el deterioro de su funcionalidad<sup>455</sup>; en la actualidad, existe una tendencia más generalizada a opinar que todos los catéteres ureterales originan el mismo grado de dilatación ureteral y cese en el peristaltismo; no obstante, estos efectos acontecen

de manera más temprana cuando se emplea un catéter de mayor diámetro<sup>28,453,455-456</sup>.

Al hilo de todo lo anterior, es preciso señalar que la mayor parte de los estudios disponibles en la literatura científica sobre el impacto de los catéteres ureterales doble *jota* en la función ureteral, se han desarrollado en modelos animales con uréteres sanos. Por consiguiente, cuando existe una lesión estenótica en el uréter, el catéter ureteral debe garantizar que la luz interna del dispositivo permanezca permeable para que el drenaje de orina ocurra a través del mismo; o bien que el dispositivo provoque la dilatación de la estenosis ureteral para garantizar un adecuado flujo urinario alrededor del dispositivo. La falta de un correcto drenaje ante este tipo de situaciones podría ser la causa del deterioro de la función renal, la cual ha sido evidenciada principalmente en pacientes en los que el catéter ureteral doble *jota* es el único mecanismo de drenaje ureteral en procesos obstructivos<sup>32,457-458</sup>.

### 2.3. Experiencia clínica y complicaciones de los catéteres ureterales doble *jota* poliméricos.

Los catéteres ureterales doble *jota* representan una alternativa muy útil en el manejo de la uropatía obstructiva; ya que proporcionan una resolución inmediata de la retención de orina, mediante un abordaje mínimamente invasivo y sin necesidad de recurrir a drenajes externos, como las sondas de nefrostomía<sup>37,458-459</sup>.

Asimismo, la técnica de disposición del catéter ureteral es un procedimiento sencillo, que puede efectuarse tanto por vía anterógrada, como retrógrada. El tiempo medio de intervención oscila entre 10 y 30 minutos; aunque puede prolongarse significativamente en pacientes con obstrucciones complicadas, como las originadas por fibrosis extensas extraureterales o estenosis postanastomosis<sup>457-458</sup>.

El tiempo de permanencia del catéter ureteral doble *jota* en el tracto urinario superior, puede variar en función de la etiología de la obstrucción que se pretende resolver; sin embargo, resulta imprescindible efectuar un recambio periódico del dispositivo cada 3 ó 6 meses, con el objetivo de disminuir la aparición de efectos adversos. Este intervalo de tiempo puede verse disminuido ante el desarrollo de complicaciones, habiéndose estimado que el 47% de los catéteres necesita ser recambiado antes de las 3 semanas<sup>436,460</sup>.

La eficacia de los catéteres ureterales doble *jota* para el tratamiento de la uropatía obstructiva depende de la naturaleza de la misma. Así, mientras que la resolución de estenosis intrínsecas es exitosa en un porcentaje elevado de los pacientes, entre un 80-100%; no ocurre lo mismo cuando se trata de compresiones extrínsecas, donde la tasa de éxito se ve disminuida hasta el 37-64%<sup>6,458,461</sup>.

Este diferente comportamiento, que exhiben los catéteres ureterales doble *jota* ante obstrucciones intrínsecas y extrínsecas, puede ser explicado por los efectos del dispositivo en el tracto urinario superior. Es un hecho demostrado que la oclusión del canal interno del catéter ocurre inevitablemente a los pocos días de su disposición, por el depósito de *destritus celular* y sedimento urinario<sup>1,25-26</sup>. Una vez obstruido el canal interno, la única vía posible de drenaje es alrededor del dispositivo. Cuando existe una obstrucción ureteral de origen intrínseco, el drenaje alrededor del catéter es posible gracias a la dilatación ureteral que provoca la mera presencia del catéter<sup>27</sup>. Sin embargo, cuando el proceso obstructivo está motivado por una compresión, la fuerza extrínseca que se ejerce sobre el uréter puede limitar o impedir por completo la dilatación ureteral, por lo que el drenaje de orina sólo es posible cuando el peristaltismo sea lo suficientemente eficaz como para hacer progresar el *bolus* de orina en estas condiciones. Este hecho explica que incluso los catéteres ureterales poliméricos reforzados

internamente, no muestren resultados satisfactorios en el tratamiento de la uropatía obstructiva extrínseca; principalmente, cuando es de origen maligno y el grado de compresión puede ir incrementándose con la progresión de la neoplasia<sup>457-459</sup>.

Esta obstrucción en el drenaje de orina pueden suceder tanto en las etapas iniciales tras su colocación, como a largo plazo; aunque se ha demostrado que el 43,1% de las obstrucciones tiene lugar dentro de los 6 primeros días tras la disposición del catéter ureteral<sup>457</sup>.

Cuando la resolución de la obstrucción ureteral con un catéter ureteral doble jota fracasa, es necesario recurrir a otras técnicas de drenaje alternativas. De cara a evitar el empleo de nefrostomías percutáneas, determinados autores abogan por la disposición simultánea de dos catéteres ureterales doble jota ipsilaterales. De esta manera, se pretende que el espacio resultante entre los dos dispositivos pueda garantizar una adecuada evacuación de la orina. La técnica de inserción de dos catéteres ureterales ipsilaterales puede resultar especialmente complicada cuando se trata de obstrucciones de alto grado, en cuyo caso puede ser preciso emplear catéteres ureterales de menor diámetro, o bien recurrir a la dilatación previa del segmento estenótico. Las complicaciones relacionadas con la inserción de dos catéteres ureterales ipsilaterales son similares a las que aparecen cuando se utilizan en solitario, bien es cierto que, se ha confirmado cierto incremento en la sintomatología relacionada con la presencia de los catéteres. A pesar de ello, determinados autores justifican su empleo en pacientes con compresiones extrínsecas de origen maligno, debido que este grupo de individuos habitualmente se encuentra sometido a un fuerte tratamiento analgésico por el proceso neoplásico<sup>8,459,462</sup>.

Independientemente de la inserción de uno o más catéteres ureterales doble jota, el empleo de estos se

relaciona con una elevada tasa de complicaciones, como se ha descrito previamente. La aparición de estas complicaciones, junto con la necesidad de recambio suponen un fuerte impacto negativo en la calidad de vida del paciente; así como en los gastos hospitalarios que esto conlleva<sup>458</sup>. Además, a este hecho hay que añadirle que el elevado índice de fracaso evidenciado ante obstrucciones extrínsecas, hace necesaria la reconversión hacia otras técnicas de drenaje como la nefrostomía percutánea entre el 35,7 y el 50% de los individuos<sup>457,459</sup>, lo cual supone además, un importante dilema ético en el grupo de pacientes con una esperanza de vida limitada, en los que el drenaje de orina debería objetivar resolver la obstrucción con la menor manipulación posible, para prolongar el tiempo restante de vida que pasa fuera del hospital con una buena calidad<sup>459</sup>.

El desarrollo de un cuadro sintomático, de mayor o menor intensidad, es uno de los principales efectos adversos relacionados con el uso de estos dispositivos, que ocasiona un fuerte impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y puede conducir a la retirada anticipada del catéter. Tanto es así, que el 78% de los pacientes portadores de catéteres ureterales doble jota afirman que las molestias experimentadas interfieren en sus actividades diarias, llegando incluso a disminuir el rendimiento laboral en el 58% de los casos y ocasionar disfunción sexual en el 32% de los individuos<sup>22,37,463</sup>. Se trata principalmente de síntomas de vejiga irritable, como incremento en la frecuencia de micción, incontinencia y hematuria, consecuentes a la fricción del extremo distal del dispositivo sobre el trigono vesical. Además, entre un 16%-54% de los pacientes padecen dolor suprapúbico y en la región del flanco<sup>19,464</sup>, motivado por la trasmisión de la presión a través del catéter desde el tracto urinario inferior y por el reflujo urinario vesicoureteral asociado<sup>22,37,463</sup>. La intensidad de esta sintomatología se encuentra, en parte, condicionada por las características del tercio distal del catéter

ureteral, pudiendo resaltar, entre los factores más representativos, la cantidad de material que queda alojado a nivel vesical y del uréter intramural, la longitud del extremo distal, que determina su posicionamiento sobre el triángulo vesical y la capacidad de movimiento del extremo distal en la vejiga de la orina<sup>22,425,464-465</sup>.

Esta fricción constante, que ejerce el bucle distal del catéter sobre el urotelio, genera irritación y abrasión progresiva de la mucosa. En determinados pacientes, principalmente en aquellos donde la pared del tracto urinario puede verse debilitada por el efecto de cirugías previas o por tratamientos anticancerígenos, la cronicidad de este proceso puede culminar en perforación o fistulización del sistema colector superior<sup>34</sup>. El riesgo de perforación se ve incrementado por la presencia de una estructura vascular pulsátil adyacente al uréter, que intensifique la agresión continuada del catéter<sup>34</sup>.

Por otra parte, pese al perfeccionamiento en el sistema autorretentivo y las diferentes mejoras introducidas tanto en el diseño, como en los materiales, la migración de los catéteres ureterales doble jota continua representando en la actualidad, un obstáculo en el manejo del paciente con uropatía obstructiva<sup>20</sup>. De hecho, la mera presencia del catéter en el sistema colector superior motiva un incremento en la frecuencia y magnitud de las ondas peristálticas, que propicia la desituación del dispositivo<sup>28</sup>. Además, la tendencia a la migración de los catéteres ureterales doble jota puede verse reforzada en determinadas situaciones, tales como una colocación incorrecta del catéter, un uréter elongado y tortuoso o la presencia de litiasis o coágulos a nivel ureteral<sup>30-31,53</sup>. La migración del catéter ureteral puede suponer un fracaso en el drenaje de la orina, por lo que se hace necesario la extracción y recambio del dispositivo, hecho que puede resultar especialmente difícil si la migración es en sentido proximal<sup>4,32,47</sup>.

Otra de las complicaciones potenciales de los catéteres ureterales doble *jota* es el desarrollo de

incrustaciones. Cualquier material extraño en el tracto urinario actúa a modo de sustrato para el depósito de los constituyentes de la orina y la adhesión bacteriana. Esta agregación de sustancias al catéter depende de las características microscópicas del material del dispositivo; sin embargo, a pesar de que multitud de biomateriales y recubrimientos han sido testados para disminuir el riesgo de incrustaciones y la formación de biofilamentos, en la actualidad no existe ningún material que resulte inerte ante las características bioquímicas de la orina<sup>20,457,463</sup>. La deposición de microcristales comienza en las regiones del catéter que muestran una superficie más irregular, lo cual se corresponde con los bucles de los extremos del catéter y con los orificios laterales. Esto ocasiona una rápida oclusión del canal interno del catéter, pero a su vez facilita la subsiguiente adhesión de cristales y la proliferación de biofilamentos<sup>466-468</sup>. El desarrollo de incrustaciones de grandes proporciones habitualmente se relaciona con la presencia de infecciones bacterianas concomitantes y formación de ureasas. En ocasiones, las incrustaciones extremadas del catéter pueden ocluir la luz del sistema colector ocasionando la obstrucción completa del flujo de orina y la consiguiente fijación del dispositivo a la pared ureteral, siendo la litotricia la única alternativa de extracción. El desarrollo de incrustaciones ocurre aproximadamente en el 9,2% de los catéteres ureterales retirados antes de las 6 semanas y en el 47,5% de los dispositivos que tienen una permanencia en el tracto urinario comprendida entre 6 semanas y 12 semanas. Por encima de las 12 semanas, las incrustaciones aparecen en el 76,3% de los casos<sup>20,427,457-459,467</sup>.

El desarrollo de incrustaciones en el canal interno del catéter ureteral; así como la acumulación de moco y detritus celular, da lugar a la obstrucción interna del catéter<sup>1,25</sup>. En ocasiones, el drenaje de orina a través del canal del dispositivo es la única vía de salida de la orina, debido a que el flujo alrededor

del catéter se encuentra obstruido por otras causas. En estos casos, la disposición de un catéter ureteral no conseguirá una adecuada evacuación de la urina por diferentes motivos, como la presencia de bucles en el uréter que obstruyan el flujo urinario, la migración de un catéter ureteral que ocluya la luz ureteral o la presencia de una elevada presión vesical por una vejiga neurógena o por procesos obstructivos concomitantes del tracto urinario inferior y que la presencia del catéter ureteral, en lugar de favorecer el drenaje de orina, ocasiona un mayor reflujo ureterovesical<sup>BB34-35</sup>. En todos estos casos, la función del catéter ureteral ha fracasado y dependiendo del motivo de la obstrucción será necesario plantearse si es posible recambiar el dispositivo por otro nuevo; o bien utilizar otra técnica de drenaje ureteral<sup>BB34</sup>.

Por otra parte, la composición de la orina origina la despolimerización del material de los catéteres ureterales ocasionando su debilitamiento. La ratio de fragmentación de los catéteres ureterales puede oscilar entre 0,3 y 10%<sup>466,469</sup>. Cuando el dispositivo permanece alojado durante largos periodos de tiempo, este deterioro del material puede dar lugar a la fractura del catéter. A pesar de que el entorno hostil que ofrece la orina es un factor determinante para la rotura del dispositivo, existen otros condicionantes que favorecen la aparición de esta complicación<sup>470-471</sup>. Así, la degradación del material que compone el catéter se puede ver favorecida por las características del propio material pero también por el efecto de la reacción inflamatoria secundaria a la inserción de un material extraño en el tracto urinario<sup>472</sup>. La fragmentación del catéter ureteral ocurre preferentemente en las regiones sometidas a mayor estrés mecánico, como pueden ser los agujeros laterales del extremo del dispositivo, o las regiones que se encuentran en zonas donde el uréter presenta bucles o acodaduras<sup>473-474</sup>. La extracción de un catéter fragmentado puede suponer un auténtico reto endourológico, principalmente condicionado por la localización de la fragmentación, que puede

favorecer la formación de acodaduras en el uréter, o por la presencia de incrustaciones, que habitualmente son concomitantes con esta complicación<sup>473,475</sup>.

Por consiguiente, con el fin de reducir la morbilidad asociada a estos dispositivos, los catéteres ureterales doble jota deben ser recambiados periódicamente cada 3 o 6 meses, evitando de este modo la progresión de las complicaciones asociadas. Sin embargo, el recambio periódico de los catéteres ureterales ocasiona importantes trastornos para el propio paciente; así como para el sistema sanitario<sup>8,476</sup>. Desde el punto de vista del paciente, puede ejercer un impacto negativo en la calidad de vida el hecho de ser sometido intervenciones hospitalarias cada 3 o 6 meses; más aún si se trata de pacientes con una enfermedad terminal, donde el objetivo del drenaje paliativo debería ser ofrecer una solución al individuo para el problema obstructivo en el tiempo de vida que le reste. Además, en determinados casos muy concretos, es necesario que el paciente sea sometido a una anestesia general, con el riesgo añadido que esto representa y los trastornos en la tareas cotidianas que tanto paciente como acompañante sufrirán por la necesaria hospitalización<sup>475-477</sup>. En lo que atañe al sistema sanitario, la necesidad de admisión a un paciente a quirófano, incrementa el volumen de pacientes en la lista de espera<sup>471</sup>.

En ocasiones, no se realizan los seguimientos estipulados de los catéteres ureterales, tanto por la decisión del propio paciente, como por la descoordinación entre los servicios de radiología y urología; dando lugar al denominado "síndrome del catéter olvidado"<sup>478-479</sup>. En estos casos, la presencia del catéter ureteral durante largos periodos de tiempo da lugar a la cronificación de los efectos adversos anteriormente descritos, pudiendo ocasionar graves complicaciones como litiasis vesical o perforación renal con peritonitis, pudiendo llegar a poner en riesgo la vida del paciente<sup>477-478</sup>. Por este

motivo, resulta fundamental una adecuada concienciación de los pacientes a los que se decida insertar un catéter ureteral; así como gestionar un adecuado plan de registro y seguimiento de estos individuos<sup>474,476,480</sup>.

## 2.4. Experiencia clínica y complicaciones de los catéteres ureterales doble jota metálicos.

En 1994, Tschada *et al* describen por primera vez el empleo de un catéter ureteral doble jota, compuesto a base de biomateriales metálicos, cuyo diseño está explícitamente desarrollado para solventar los inconvenientes que los catéteres ureterales poliméricos presentan en el tratamiento de las obstrucciones ureterales de origen maligno; principalmente la falta de resistencia del catéter para soportar la compresión ejercida por el tumor; el reducido diámetro interno del catéter, que ocasiona que se obstruya rápidamente; la formación de bucles en el interior del uréter y la baja estabilidad del dispositivo en el entorno urinario, que origina el desarrollo de incrustaciones y adhesión bacteriana, las cuales, junto con el resto de complicaciones, ocasionan que el catéter deba ser recambiado con frecuencia<sup>265,481</sup>.

De acuerdo con esto, el catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> (*Resonance Stent*<sup>®</sup>, Cook, Irlanda) representa un dispositivo, cuyo mecanismo autorretentivo se fundamenta en el sistema de los catéteres ureterales doble jota, consistente en la disposición en forma de bucle de ambos extremos, proximal y distal, para su anclaje a la pelvis renal y a vejiga de la orina, respectivamente. Sin embargo, a diferencia de los catéteres ureterales doble jota poliméricos, el catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> está compuesto por una aleación metálica denominada MP35N<sup>®</sup>. La estructura de este dispositivo está compuesta por una espiral continua que se extiende de extremo a extremo del catéter, definiéndose así, un canal interno hueco que

comunica con el exterior únicamente a través del espacio resultante entre cada uno de los bucles que conforman la espiral. Los extremos del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> están cerrados en forma cónica, por lo que no posee una apertura distal para la introducción de una guía en el lumen central; asimismo, también carece de las fenestraciones laterales que se disponen a lo largo de los catéteres ureterales doble jota convencionales<sup>439</sup>.

Estas características otorgan al catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> unas excelentes propiedades en cuanto a fuerza tensil y elasticidad, por lo que su empleo para la resolución a largo plazo de las obstrucciones ureterales provocadas por compresiones malignas, fue planteado como una alternativa plausible a los catéteres ureterales doble jota poliméricos<sup>439,482</sup>.

En hilo de lo anterior, Christman *et al* compararon la fuerza de compresión extrínseca necesaria para disminuir la luz interna de un catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup>, frente a otros catéteres ureterales doble jota de diferentes características y diámetros; entre los que se encuentra el dispositivo *Silhouette*<sup>®</sup> (*Silhouette Ureteral Stent*<sup>®</sup>, Applied Medical Resources, USA), un catéter ureteral polimérico cuyos extremos se encuentran reforzados internamente para poseer una mayor resistencia a la compresión y a la formación de bucles ante estenosis extrínsecas de origen maligno. Se comprobó que de todos los dispositivos estudiados, el catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> es el que mayor fuerza externa necesita para ser deformado, por lo que presumiblemente, este dispositivo podría aportar determinadas ventajas en el manejo de estos pacientes<sup>265,483</sup>.

Otro de los objetivos que persigue el diseño del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> es evitar la obstrucción de su canal interno por el acúmulo de cristales, mucosidad y *detritus* celulares, hecho que ocurre de manera frecuente con los catéteres ureterales doble jota poliméricos<sup>BB42</sup>. Con este fin, el catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> posee una estructura en espiral, carece de fenestraciones laterales y cuenta con un diámetro

interno mayor que los catéteres ureterales empleados hasta el momento<sup>265</sup>.

Todas estas características, ideadas para mejorar el funcionamiento de los catéteres ureterales doble jota convencionales, arrojaron grandes expectativas en el empleo del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup>, por lo que rápidamente se vieron incrementadas sus indicaciones, no sólo para el tratamiento de compresiones ureterales extrínsecas de naturaleza maligna; sino también para la resolución de todas aquellas estenosis en las cuales el tratamiento con los catéteres ureterales doble jota convencionales no obtuviera resultados satisfactorios, incluyendo pacientes con enfermedad litiasica e incluso niños. Desgraciadamente, los resultados de las principales series clínicas no muestran resultados tan satisfactorios como los esperados y, aunque la experiencia es limitada, su empleo actualmente se encuentra desaconsejado ante urolitiasis<sup>440,484</sup> y en pacientes en edad pediátrica<sup>485</sup>.

Inmediatamente tras la inserción del catéter se produce una rápida descompresión del sistema colector superior, con resolución o mejoría de la hidronefrosis en el 44 - 85,7% de los casos. Por su parte, los pacientes en los que no se muestra mejoría o se agrava el proceso obstructivo, suelen corresponderse con estenosis de origen maligno<sup>481,486</sup>. En cualquier caso, las series clínicas revisadas ofrecen una gran heterogeneidad en la tasa de éxito a largo plazo, la cual puede variar entre un 20% y un 82,6%<sup>412,440,460,486-491</sup>. El fracaso del empleo de estos dispositivos puede estar relacionado con la necesidad de una retirada anticipada del catéter o bien con la obstrucción del flujo de orina.

Concretamente, la retirada anticipada del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> se hace necesaria en el 30% de los individuos, debido a la aparición de efectos adversos relacionados con la presencia del catéter en el tracto urinario, principalmente intolerancia al dispositivo, proliferación de incrustaciones o desarrollo de infecciones urinarias<sup>486</sup>.

La presencia de este tipo de catéteres en el tracto urinario superior ha demostrado generar una marcada sintomatología, consistente en la aparición de urgencia en la micción en el 8% de los individuos<sup>481</sup>, hematuria en el 12%<sup>440</sup> y molestias o dolor abdominal en el 20% de los casos<sup>440,486,488,492</sup>. Inicialmente, la baja tolerabilidad al catéter fue atribuida a la falta de dispositivos de diferentes longitudes, que pudieran adaptarse a pacientes de todas las tallas. Sin embargo, la experiencia posterior ha descartado esta conjetura, puesto que las molestias continúan estando presentes en el 65,2% de los pacientes, aun cuando éstos son portadores de un catéter de tamaño adecuado<sup>488</sup>. Por todo ello, Li *et al* atribuyen la baja tolerabilidad del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> a la dureza y rigidez del material<sup>488</sup>, prueba de ello, es la marcada respuesta urotelial evidenciada cistoscópicamente durante las maniobras de recambio o retirada del dispositivo y que se caracteriza por la presencia de edema y eritema en el orificio ureteral y trigono vesical<sup>440</sup>.

Igualmente, el desarrollo de incrustaciones sobre la superficie del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> es otra de las complicaciones que puede conducir a la retirada anticipada del dispositivo<sup>440,486</sup>. El material metálico que conforma este catéter favorece una rápida microcristalización en los días siguientes a su colocación en el sistema colector<sup>440-441</sup>; aunque se ha podido evidenciar que los catéteres retirados tras periodos de permanencia superiores a un año, no muestran incrustaciones macroscópicas, por lo que su empleo se considera seguro<sup>412,441</sup>. Además, un estudio experimental efectuado sobre la especie cunicula, no acreditó diferencias en la progresión de incrustaciones entre catéteres ureterales doble jota poliméricos y metálicos<sup>439</sup>. La incidencia de incrustaciones oscila entre el 4 y el 28%; pudiéndose acrecentar en pacientes, cuya orina presente elevadas concentraciones de proteínas, cristales, material litiasico o infección<sup>440,460,486</sup>. La progresión de estos depósitos calcáreos puede conducir, en última

instancia, a la calcificación del sistema colector superior; motivo por el cual, resulta fundamental realizar seguimientos periódicos a los pacientes portadores de catéteres ureterales *Resonance*<sup>®460</sup>. A pesar de esto, la alta radiopacidad que muestra este tipo de catéter en las imágenes radiográficas, puede oscurecer la existencia de incrustaciones, retrasando la toma de decisión de la retirada del dispositivo y favoreciendo la progresión de los efectos adversos<sup>460</sup>.

Por su parte, la tasa de infección del tracto urinario en presencia de catéteres ureterales *Resonance*<sup>®</sup> es muy variada en la literatura revisada. Mientras que Liatsikos *et al* no detectan ningún caso de infección en sus pacientes<sup>440</sup>, la mayor de parte de los autores observan una fuerte incidencia de infecciones, que puede llegar<sup>440</sup> a suponer hasta un 42,8%, tratándose en el 25% de los casos de procesos de curso recurrente, en los que resulta recomendable la retirada del dispositivo<sup>481,486</sup>. Es notorio que las condiciones de retención urinaria que suceden cuando hay obstrucciones ureterales favorecen el desarrollo de infecciones secundarias<sup>486,490</sup>. A este factor predisponente, hay que sumarle el hecho de que la estructura en espiral del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> representa un magnífico sustrato para la proliferación de microorganismos, puesto que se ve incrementada la superficie del dispositivo<sup>490</sup>.

En lo que concierne al fracaso del tratamiento con el catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> por obstrucción en el drenaje de la orina, las causas documentadas son igualmente variadas. Cuando la estenosis ureteral es de etiología benigna, el principal agente que da lugar a la obstrucción del catéter es la proliferación de hiperplasia urotelial<sup>440,460</sup>. El catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> fue desarrollado para evitar el crecimiento de tejido de granulación mediante dos mecanismos. El primero de ellos radica en las propiedades biocompatibles del material que conforma el catéter; mientras que el segundo consiste en el diseño en espiral de su estructura, que impide la obstrucción del canal interno del

dispositivo<sup>439,482,486</sup>. Desgraciadamente, la experiencia clínica y los seguimientos a largo plazo de los pacientes han comprobado que estas medidas no son eficaces, puesto que el material del catéter *Resonance*<sup>®</sup> es capaz de inducir una marcada respuesta urotelial, la cual se acompaña, en muchos casos, del desarrollo de hiperplasia obstructiva, capaz de ocluir el dispositivo<sup>440,460,489</sup>.

Otras causas que dan lugar a la obstrucción del catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup>, independientemente de la etiología benigna o maligna de la obstrucción, son el desarrollo de incrustaciones no detectadas a tiempo y la obstrucción interna del catéter con mucosidad y detritus celular<sup>410,484,492</sup>.

Estas obstrucciones en el drenaje de orina pueden ocurrir tanto en las etapas iniciales tras la inserción del dispositivo; como en los seguimientos a largo plazo. Así, diferentes autores coinciden en que la indicación de disposición de un catéter ureteral *Resonance*<sup>®</sup> por obstrucciones previas de catéteres ureterales doble jota poliméricos, se correlaciona con un fracaso en el drenaje del dispositivo que oscila entre el 38 y el 100% de los casos y que siempre sucede de manera temprana, entre los 2 y los 12 días tras la colocación del catéter<sup>440,460</sup>.

Con todo, la tasa de fracaso en el drenaje de la orina observada con los catéteres ureterales *Resonance*<sup>®</sup> es inferior a la que ofrecen los catéteres ureterales doble jota poliméricos. Este hecho condiciona el tiempo de permanencia del catéter y la necesidad de recambios; de manera que el empleo del catéter *Resonance*<sup>®</sup> puede aportar una clara ventaja en el manejo de pacientes con uropatía obstructiva al disminuir el número de reintervenciones y con ello mejorar la calidad de vida del paciente. No obstante, el tiempo óptimo de permanencia del catéter no ha sido establecido y a menudo, se determina mediante seguimientos periódicos. El tiempo de permanencia medio oscila entre 6 y 12 meses<sup>412,440,486,491,493-494</sup>, habiéndose detectado pacientes en los cuales es posible prolongar este periodo más de 16 meses, sin

la aparición de complicaciones. Del mismo modo, se ha sugerido que el tiempo medio de permanencia podría estar condicionado con la etiología benigna o maligna de la uropatía obstructiva, siendo las primeras causas las que menor tasa de recambios requieren<sup>440,492</sup>.

Desde el punto de vista económico, esta menor necesidad de recambios y reintervenciones justifica el

uso de los catéteres ureterales *Resonance*<sup>®</sup> frente a los catéteres ureterales jota poliméricos. Por lo que se ha calculado que el ahorro anual por paciente está en torno al 42-49%<sup>410,493,495</sup>. Sin embargo, es preciso considerar que cuando el tiempo de permanencia es bajo, alrededor de los 6,5 meses, el balance económico no resulta beneficioso para el catéter ureteral *Resonance*<sup>®491</sup>.

### 3. Stents metálicos.

#### 3.1. Historia, evolución e indicaciones de los stents metálicos.

Con el propósito de solventar los efectos adversos de los catéteres ureterales doble jota y motivados por los resultados satisfactorios de los stent metálicos en el sistema vascular y el biliar<sup>45,496</sup>, a finales de la década de 1980 algunos autores sugieren los posibles efectos beneficiosos de la aplicación de estos dispositivos para la resolución de alteraciones obstructivas en el tracto urinario<sup>497-501</sup>. De esta manera, desde que Milroy *et al* refieren por primera vez su utilización para la resolución de estenosis uretrales<sup>44,502</sup>, las aplicaciones de los stents metálicos segmentarios en el tracto urinario se vieron incrementadas de manera paulatina, hasta que Pauer y Lugmayr describen en 1992 su uso en el uréter<sup>498,501</sup>.

Durante los primeros años de su utilización en el tracto urinario, el diseño del stent metálico empleado para el sistema vascular fue el que se implanto, sin modificación alguna, al sistema urinario<sup>3</sup>. De este modo, en primer lugar los stents metálicos expandibles no recubiertos y, posteriormente, los stents metálicos autoexpandibles recubiertos han sido descritos ampliamente en la literatura científica para el tratamiento de estenosis uretrales de difícil manejo<sup>49,503-506</sup>. No obstante, las características morfológicas y funcionales específicas del sistema colector superior, principalmente el peristaltismo ureteral, propician el desarrollo de efectos adversos, que motivan el fracaso en el tratamiento de la uropatía obstructiva con estos dispositivos<sup>3,50,482,507</sup>. Este hecho ya fue descrito por diferentes autores como Fluckiger *et al* y Reinberg *et al* que a inicios de la década de los 90 del siglo pasado adelantaron que los resultados obtenidos en otras estructuras tubulares, como, arterias o vía biliar e incluso la uretra no pueden ser extrapolados al uréter<sup>508-510</sup>. Por este motivo, a lo largo de las tres últimas décadas, el diseño de los stents metálicos segmentarios ha

evolucionado constantemente; de cara a incrementar su porcentaje de éxito en la resolución de estenosis uretrales de diferente naturaleza y reducir los efectos adversos en el uréter<sup>511</sup>.

Los stents metálicos no cubiertos son dispositivos tubulares, compuestos básicamente por una malla de hebras metálicas entrelazadas, de tal modo que cuando son liberados en la luz ureteral adquieren su forma expandida, y consecuentemente dilatando la lesión estenótica<sup>51,512</sup>.

Existen principalmente dos tipos de stents metálicos no cubiertos, según el método de liberación que necesiten: los stents metálicos no cubiertos autoexpandibles y los stents metálicos no cubiertos balón expandibles. En primer lugar, los stents metálicos no cubiertos autoexpandibles adquieren su forma original o expandida por estar formados por una aleación metálica termosensible, que se expande cuando se libera en el uréter por entrar en un entorno de 37°C. El stent metálico autoexpandible empleado con mayor frecuencia en el uréter es el *Wallstent*<sup>®</sup> (Schneider, Zúrich, Suiza), formado por una aleación a base de cobalto, cromo, molibdeno y hierro; aunque también cabe destacar otros dispositivos como el *Accuflex*<sup>®</sup> (Meditech, Boston Scientific, Boston, Massachusetts), elaborado a partir de una aleación de titanio; el *TecnoStent*<sup>®</sup> (TecnoStent, Medellín, Colombia), el *Memotherm*<sup>®</sup> (NovoMed, Mannheim, Alemania) y el *Sinus Stent*<sup>®</sup> (Optimed, Ettlingen, Alemania), compuestos por una aleación de níquel y titanio. Por otra parte, los stents metálicos balón-expandibles han sido empleados con menor frecuencia que los anteriores, siendo el más común el *Strecker Stent*<sup>®</sup> (Meditech, Boston Scientific, Boston, Massachusetts), compuesto por tantalio<sup>51</sup>.

La mayoría de los autores representados en la literatura científica coinciden en que los principales

factores que dan lugar al fracaso de los stents metálicos no cubiertos son el desarrollo de una reacción hiperplásica urotelial o el crecimiento del tejido neoplásico a través de la malla del stent, que ocluye por completo la luz del dispositivo<sup>50,498,501,509,512-515</sup>. Tras vislumbrar estos resultados, determinados grupos abogan, una vez más, por adoptar las medidas que han arrojado resultados satisfactorios en otras estructuras orgánicas, como el sistema vascular o el biliar<sup>516-518</sup>. En este sentido, el empleo de stents metálicos autoexpandibles recubiertos por una membrana compuesta de materiales sintéticos, relativamente más biocompatibles e inertes que el metal, ha demostrado conseguir ratios de permeabilidad y duración significativamente mayores que los stents metálicos no recubiertos, para el tratamiento de estenosis vasculares de gran longitud<sup>519-520</sup>, como en el caso de aneurismas<sup>521-522</sup>, fistulas<sup>523-524</sup> y obstrucciones biliares de etiología maligna<sup>46,525-526</sup>.

Así, desde los primeros trabajos, tanto experimentales<sup>516,527</sup>, como clínicos<sup>517</sup>, se pone de manifiesto como efectivamente, la membrana que recubre el stent actúa a modo de barrera que impide el crecimiento de tejido hacia el interior de la luz del stent metálico; sin embargo, la presencia de hiperplasia polipoide en los extremos del stent continua siendo una constante en todos los estudios<sup>457,505-506,516-517,527-529</sup>.

El recubrimiento de los stents metálicos provoca además un efecto adverso muy frecuente, ocasionando el incremento en la incidencia de migración de estas prótesis, dando lugar a la obstrucción en el flujo de orina, motivado en este caso, por el desplazamiento del dispositivo dentro del tracto urinario. Liatsikos *et al* evidencian en un estudio en modelo animal porcino que el porcentaje de migración es más alto cuando el recubrimiento se dispone en la superficie externa del stent, que cuando se encuentra en la interna, debido a que el contacto directo de la malla metálica con el urotelio actúa a

modo de anclaje, favoreciendo la fijación del stent a la pared ureteral, ya que se crean puentes uroteliales que abrazan la sección metálica externa<sup>527</sup>.

Por todos estos desalentadores motivos, en los últimos años, los stents que principalmente pero no exclusivamente se emplean en el tracto urinario, están diseñados específicamente para adaptarse al medio donde se van a liberar, en este caso el tracto urinario superior.

En este sentido, el stent metálico empleado con mayor frecuencia en la actualidad es un stent termoexpandible, conocido comercialmente con el nombre de Memokath® (Pnn Medical, Dinamarca). Se trata de un stent metálico fabricado por una aleación de titanio y níquel. Esta combinación posee dos conformaciones, denominadas martensita y austenita, que otorgan al stent memoria térmica. De este modo, a una temperatura de 10°C el stent es flexible y deformable; mientras que al entrar en contacto con temperaturas en torno a los 50°C, retoma su forma original expandida. Esta característica proporciona al Memokath®, la posibilidad de ser retirado de manera sencilla, sin originar un traumatismo urotelial, por lo que está indicado su empleo de manera temporal. Por otra parte, el stent posee una estructura tubular hueca, compuesta por una única hebra que describe una espiral cerrada. Este diseño posee un doble objetivo. En primer lugar, pretende evitar el crecimiento hiperplásico en el interior de la luz del stent y, en segundo lugar, le permite adaptarse a las curvas naturales del uréter, evitando una presión excesiva sobre la pared ureteral, que ayuda a preservar el peristaltismo ureteral. Desde la primera publicación en el año 1993 con un diseño para próstata<sup>530</sup>, se han desarrollado diferentes modelos de este stent. El que se emplea con mayor frecuencia en la resolución de estenosis ureterales es el Memokath 051®, que debido a su material es compatible con el empleo de resonancia magnética. Asimismo, este modelo también ha sufrido modificaciones con el

transcurso de los años. Inicialmente, el Memokath 051<sup>®</sup>, poseía en su extremo proximal una forma cónica, para favorecer el anclaje y disminuir la tasa de migración. El diámetro de este primer modelo era de 9,5Fr, con un extremo proximal de 14Fr. Con el fin de disminuir la aparición de migración, el diámetro proximal se incrementó inicialmente hasta 17Fr y posteriormente a 22Fr. Finalmente, se ha desarrollado el stent Memokath<sup>®</sup> 051 Dual, que es el más empleado en la actualidad y se caracteriza por poseer ambos extremos en forma cónica, para disminuir tanto las migraciones proximales, como las distales<sup>43,531-534</sup> (FIGURA 7).

Otro de los stents metálicos desarrollados específicamente para el uréter es el Allium<sup>®</sup>, un stent metálico autoexpandible, de gran calibre (8-10 mm), compuesto por una aleación de níquel y titanio, diseñado y fabricado en Israel. Con el fin de evitar el crecimiento hiperplásico en el interior del stent, este dispositivo se encuentra recubierto en toda su longitud por un nuevo polímero bioestable y biocompatible, que conforma un tubo impermeable.

El stent Allium<sup>®</sup> se compone de dos porciones: ureteral e intravesical. En el segmento central de la porción ureteral, la disposición de la guía metálica ofrece una alta fuerza radial, para favorecer el anclaje a la pared ureteral. Por el contrario, en los extremos de esta porción, la fuerza radial se disminuye, para adaptarse al peristaltismo ureteral. La porción intravesical posee una función de anclaje. Ambas porciones del stent, se unen a través de una única hebra metálica que pasa a través del uréter intramural. Otra característica especial de este dispositivo es que puede ser retirado de manera fácil y atraumática, ya que al estar compuesto por una única hebra metálica, al ser traccionada por una pinza endoscópica el stent se desenmaraña de su estructura tubular hasta convertirse en un hilo metálico (FIGURA 8). Sin embargo, debido al diseño de su mecanismo de anclaje, únicamente está indicado para la resolución de estenosis del uréter proximal y distal<sup>411,535</sup>.

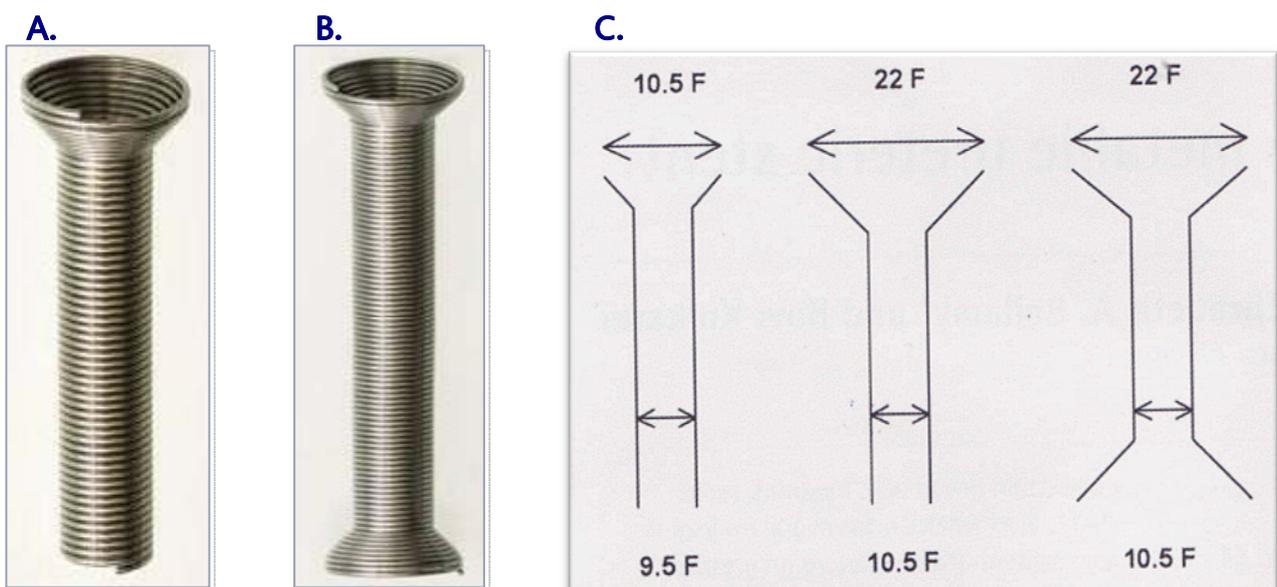


FIGURA 7B. A. Memokath<sup>®</sup> 051 Dual. B. Memokath<sup>®</sup> 051 Dual. C. Esquema de la evolución del diseño del stent ureteral Memokath<sup>®</sup> 051 Dual.

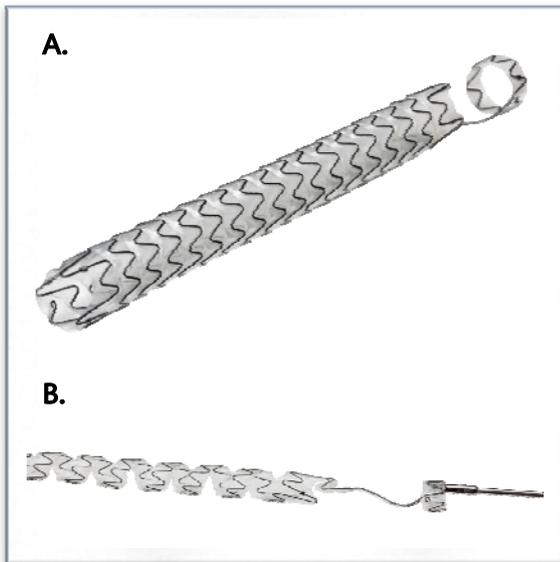


FIGURA 8. A. Stent ureteral Allium®. B. Maniobra de retirada del stent ureteral Allium®.



FIGURA 9. Stent ureteral Uventa®.

El último diseño de stent ureteral presente en la literatura científica es el UVENTA®, un stent metálico autoexpandible recubierto (7-10mm). Este dispositivo posee tres capas. La capa externa e interna son mallas metálicas fabricadas en una aleación de titanio y níquel; mientras que la capa intermedia es una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE), cuyo objetivo es impedir el crecimiento de hiperplasia urotelial en la luz del stent. La capa externa metálica favorece el anclaje a la pared urotelial, al inducir la hiperplasia en el segmento del uréter que contiene el stent. (FIGURA 9). La función de la capa interna es favorecer la adaptación del stent al peristaltismo ureteral<sup>528,536</sup>. Debido a que los trabajos experimentales y las primeras series clínicas han evidenciado crecimiento hiperplásico en los extremos de este dispositivo, se ha realizado una modificación en su diseño original. De este modo, el nuevo stent metálico se denomina Covered Metal Stent (CMS) y se caracteriza porque la capa externa metálica posee una longitud inferior que el resto de capas del dispositivo<sup>537</sup>.

Debido a la ausencia de un consenso general en la literatura científica, ocasionado, probablemente, por

la disparidad en los resultados publicados y la falta de estudios homogéneos y estandarizados, es evidente que existe cierta reticencia a la hora de considerar los stents metálicos, como una opción terapéutica válida en el manejo de la uropatía obstructiva. A este hecho, hay que añadir el factor económico, que limita la disponibilidad de los dispositivos en muchos de los centros hospitalarios y dificulta las gestiones para incorporarlo al armamento mínimamente invasivo disponible en los servicios de urología<sup>43</sup>.

La literatura actual sugiere que los stents metálicos son adecuados para la obstrucción ureteral de origen maligno. En este sentido, los stents metálicos ofrecen determinadas ventajas frente a los catéteres ureterales doble jota, como una mejoría en la calidad de vida, menor frecuencia de recambios o reintervenciones y mayor eficacia en la descompresión del tracto urinario superior<sup>43,49,462,482,501,514,517,528,537-541</sup>. Además, pese al incremento del coste inicial del dispositivo, el balance final puede resultar beneficioso si la esperanza de vida del paciente es superior a 6 meses, al disminuir el número de intervenciones hospitalarias<sup>43,531,537,540,542-543</sup>. No obstante, los stents

metálicos pueden ser adecuados como parte de los cuidados paliativos en pacientes con enfermedad maligna avanzada y si la esperanza de vida es corta, ya que hay una reducción significativa en la morbilidad relacionada con el stent<sup>3,43,50,457,528,532-534,544</sup>.

Los stents metálicos también ocupan un lugar importante en el manejo de las estenosis benignas recurrentes, en las que los tratamientos convencionales no han obtenido resultados satisfactorios o, en aquellos pacientes en los que no sea posible asumir la morbilidad asociada a las técnicas reconstructivas<sup>43,536,545-547</sup>.

### 3.2. Efectos de los stents metálicos en el tracto urinario superior. Hiperplasia urotelial.

Los stents metálicos segmentarios se han empleado durante décadas en diferentes regiones orgánicas, incluida la uretra, con resultados satisfactorios<sup>44-45,496,502</sup>. Sin embargo, su disposición en la luz ureteral se acompaña de una larga lista de complicaciones, que conducen a la necesidad de reintervenciones y con frecuencia, al fracaso en el drenaje de orina<sup>3,43,50</sup>. Los efectos adversos que ocasiona la mera presencia del stent metálico en el uréter son consecuencia directa de las características morfológicas y funcionales del órgano, las cuales difieren de manera significativa a las encontradas en otras estructuras como el sistema vascular, la vía biliar o incluso el propio tracto urinario<sup>3,50,507</sup>.

Inicialmente, la implantación de un stent metálico no recubierto en el uréter perseguía el objetivo de ser rápidamente epitelizado e incorporado a la pared ureteral<sup>77,498,501</sup>; hecho factible gracias a las buenas características regenerativas que presenta el epitelio de transición del tracto urinario<sup>498,517</sup>. De esta manera, el stent podría actuar a modo de almacén que mantuviera abierta la luz ureteral, a la vez que el material metálico quedaría protegido de las condiciones desfavorables de la

orina. Todo ello evitaría el desarrollo de determinadas complicaciones como incrustaciones, calcificaciones, infecciones y migraciones<sup>77</sup>. No obstante, la experiencia clínica y experimental ha demostrado que no siempre sucede la epitelización del stent metálico y en el caso de producirse, habitualmente no se compone de un epitelio normal<sup>508,513</sup>.

La implantación de un stent metálico en el uréter desencadena, desde las primeras semanas tras su colocación, una reacción hiperplásica ureteral, que disminuye la luz del dispositivo y puede poner en peligro el drenaje de orina<sup>498,539,548-549</sup>. Esta hiperplasia urotelial ha sido confirmada tanto endoscópicamente, como histológicamente<sup>52,505</sup>.

Existen en la literatura científica multitud de teorías que a lo largo de los años han pretendido explicar la causa de este efecto adverso<sup>52,482,549-550</sup>.

Cronológicamente los trabajos de Pauer y Lugmayr de 1992 son una de las primeras series clínicas de aplicación de los stents ureterales con la disposición de Wallstents<sup>®</sup>, demostrando escasa formación de hiperplasia urotelial<sup>498,501</sup>, aunque si se produce una leve obstrucción transitoria en las primeras 4 semanas post-implantación. A las 8 semanas, los stents ya se habían incorporado a la pared ureteral y la hiperplasia revertía en estos casos<sup>498</sup>. Al ser este trabajo uno de los primeros sirvió para abrir el camino a otros, ya que las complicaciones se habían mostrado dentro de un rango aceptable. En un trabajo posterior del mismo grupo investigador concluyen que la reobstrucción por hiperplasia es un efecto secundario común pero que no necesariamente ocurre en todos los pacientes portadores de stents ni este es un fenómeno constante<sup>551</sup>.

Otro fenómeno relacionado con la implantación descrito desde los inicios de su implantación en uréter de stents se relaciona con la imagen radiológica que se asocia con la estenosis ureteral en

el extremo distal del stent, que en ocasiones es obstructiva desde el punto de vista urodinámico y en otras no<sup>498</sup>. Posteriores autores describen el fenómeno como “trumpet like configuration” o configuración en trompeta<sup>(a-595)</sup>. Este fenómeno no tiene carácter obstructivo, ni se relaciona con la hiperplasia urotelial, aunque sí se puede confundir, y es causado por la dilatación excesiva del uréter y es el resultado de la constricción de las fibras musculares de la pared ureteral del segmento adyacente al stent metálico<sup>508</sup>.

A diferencia de los anteriores grupos de investigadores que encuentran tejido hiperplásico urotelial asociado a la disposición de los stents ureterales, Flueckiger *et al*, describen que la reacción que causa la disminución de la luz ureteral durante las primeras dos semanas de la liberación del stent es debida a la tumefacción reactiva del urotelio y no a tejido hiperplásico<sup>508</sup>. Si el estímulo del cuerpo extraño que representa el stent permanece, al final esta tumefacción dará paso a un verdadero tejido hiperplásico, pero esta nunca es anterior que la tumefacción. Este estímulo puede desaparecer, y por lo tanto el tejido urotelial reactivo, cuando el stent metálico es incorporado a la pared ureteral. Mientras ocurre esto y al objeto de prevenir que esta reacción urotelial provoque una obstrucción, este grupo austríaco coloca un catéter ureteral doble jota durante los primeros 3 meses post-implantación. Estos autores también describen la forma en trompeta del uréter distal al stent, concluyendo que permanece inalterable durante meses y que no es debida a un espasmo, así como que no tiene carácter obstructivo. Esta configuración del uréter no ocurriría presumiblemente si se emplearan stents metálicos de menor calibre (menores a 7 mm).

Thijssen *et al* realizan uno de los primeros trabajos en modelo animal, con resultados diferentes a la anterior serie clínica, ya que los stents no llegan a recubrirse de urotelio y son evidentes los cambios reactivos en la pared ureteral con crecimiento urotelial entre la malla metálica del stent, siendo este crecimiento de carácter obstructivo. La primera explicación de este fenómeno hiperplásico urotelial

se debe a estos investigadores y se relaciona con las características del propio uréter y el grado de presión ejercida en la pared del mismo por el stent, siendo proporcional el grado de hiperplasia al de fuerza ejercida por la malla metálica expandida<sup>552</sup>. Por lo que la dilatación excesiva ureteral al colocar un stent de un mayor diámetro que el ureteral es el agente etiológico del trauma urotelial y por consiguiente del crecimiento hiperplásico reactivo.

Para Wright *et al* en un estudio experimental en la especie canina donde todos los uréteres se ocluyeron, la sola presencia de un stent en la vía urinaria superior y no el grado de distensión ureteral parece ser el responsable de la reacción hiperplásica urotelial<sup>513</sup>, estos resultados coinciden con los presentados por Millward *et al* en la especie cunícula<sup>553</sup>, por lo que también queda demostrado que la reacción urotelial no es específica de especie<sup>552-553</sup>.

Posteriormente, en un estudio experimental en modelo animal porcino, Desgrandchamps *et al*, describen otra etiología distinta a las anteriores de la obstrucción post-implantación de stents metálicos. En su estudio la mayoría de los stents implantados se obstruyen en su extremo distal, independientemente del tratamiento coadyuvante con catéteres ureterales doble jota durante un mes<sup>77</sup>. Tampoco encuentran que una disminución de la longitud del stent metálico influya en la reducción de la obstrucción de estos. Según estos autores la hiperplasia urotelial no parece jugar un papel importante en la obstrucción de los dispositivos protésicos. La estenosis en el extremo distal del stent metálico mostrada en este estudio podría estar relacionada con la divergencia funcional entre un segmento adinámico y el uréter con peristaltismo caudal a este, más que a la discrepancia entre los diámetros de ambos. No encuentran en sus estudio espasmo muscular, ya que en la evaluación histológica no hay signos de distrofia de la capa muscular ureteral en el extremo distal del uréter. Esta hipótesis está en concordancia con lo descrito para la “trumpet-like configuration” del uréter

demostrado mediante ureteropielografías en la especie humana<sup>508</sup>.

Autores como Barbalias *et al* encuentran la misma reacción hiperplásica urotelial asociada a la liberación de stents metálicos instaurada en las primeras 24 horas, aunque en su caso esta no es de carácter obstructivo aunque si disminuye el calibre interno del stent. Lo que si encuentran en la mayoría de los casos es la conformación del uréter en trompeta descrita anteriormente. Por lo que al igual que Thijssen *et al* <sup>(a-618)</sup>, consideran que la excesiva diferencia de diámetros entre el stent y el uréter adyacente es la causa de la hiperplasia urotelial. Aconsejando por lo tanto no dilatar desmedidamente el área ureteral estenosada teniendo en cuenta que el objetivo es conseguir un segmento permeable con la menor producción de tejido hiperplásico<sup>544</sup>.

Otros grupos no encuentran que al ser integrado el stent metálico en el espesor de la pared ureteral el estímulo inductor de la hiperplasia desaparezca<sup>554</sup>, de hecho evidencian que esta se extiende a los extremos del stent metálico y en ocasiones con carácter obstructivo. Descubren otro efecto de los stents metálicos relacionado con la dinámica ureteral. Tras la retirada del catéter ureteral doble jota, el peristaltismo ureteral esta preservado excepto en el segmento ureteral ocupado por el stent, y los centímetros adyacentes a los extremos del stent. Por lo que el hecho de que se desarrolle hidronefrosis en determinados pacientes portadores de stents, puede ser debido a que el peristaltismo del segmento superior al stent no es suficiente para vencer la resistencia e impulsar el bolus urinario a través de la reducida luz provocada por la hiperplasia y las incrustaciones propias de estas prótesis<sup>554</sup>.

Otra teoría muy diferente a las anteriores descrita en la literatura científica que pretende explicar el origen de la hiperplasia urotelial post-implantación de los stents ureterales es la presentada por el grupo de vanSonnenberg. Estos investigadores concluyen tras un estudio basado en ultrasonografía endoluminal que el mayor

responsable del crecimiento hiperplásico es la acumulación de detritus intraluminales asociados a los stents y que el edema de la mucosa ureteral tiene una menor responsabilidad<sup>514</sup>.

En 1999 el grupo español dirigido por Burgos FJ *et al*, describen que la obstrucción ureteral secundaria a la hiperplasia es un fenómeno constante que aparece inmediatamente después de la implantación de los stents y que condiciona un determinado grado de obstrucción, parcial o completa, dependiendo de la reacción inflamatoria, el tipo de stent ureteral empleado y el momento evolutivo de la estenosis<sup>549</sup>. La colocación de stents metálicos de calibre mayor a 8 mm puede obviar este problema pues aun en presencia de hiperplasia la luz ureteral se mantendría permeable. Sin embargo, la importante distensión que supone la liberación de un stent, considerando que el diámetro interno de un uréter oscila entre 1-4 mm puede alterar el peristaltismo ureteral creando un segmento adinámico que aun presentando un buen calibre queda descoordinado de la actividad peristáltica ureteral y se comporta funcionalmente como obstructivo, por lo que sus conclusiones están en acuerdo con el trabajo experimental de Desgrandchamps *et al*<sup>77</sup>.

Un estudio reciente en modelo animal canino, describe que a los 19 días post-implantación hay evidencias de crecimiento de tejido de recubrimiento del stent y que a los 5-6 meses se produce una hiperplasia papilar obstructiva, sobre todo a nivel del extremo distal del stent. El origen de esta hiperplasia podría ser la estimulación mecánica o traumática relacionada con el trauma durante la inserción del stent sobre la pared ureteral dando como consecuencia una inflamación reactiva<sup>550</sup>. A pesar de que en el estudio se seleccionaron stents de pequeño tamaño se muestra en el momento de la liberación de los mismos, un trauma inherente a estos. Por lo que la sobredistensión ureteral asociada a la liberación de un stent parece que no es una de las principales causas de la hiperplasia papilar como defienden en su trabajo Flueckiger *et al*<sup>508</sup>. También describen otros posibles orígenes como etiología de

la hiperplasia urotelial como son la infección local, la reacción inflamatoria estéril al material del stent, generalmente de Nitinol, o la reacción alérgica. Aunque como otros autores a lo largo de los últimos años afirman que la verdadera causa de la reacción hiperplásica urotelial es un problema sin dilucidar<sup>550</sup>. Estos autores comentan una serie de parámetros a tener en cuenta para reducir la aparición de la hiperplasia a largo plazo como son: seleccionar correctamente el tamaño óptimo del stent, maniobras menos agresivas en el momento de la liberación disminuyendo el trauma, así como una correcta profilaxis antibiótica. Así como asegurar antes de la liberación del stent que existe un correcto peristaltismo en el segmento superior e inferior a la zona de liberación para de este modo no provocar una hidronefrosis.

Soria *et al* sugieren en el 2005 que el desarrollo de hiperplasia urotelial en los extremos del stent es el resultado de la interacción traumática entre la malla metálica del stent y la pared urotelial, la cual se agrava en cada onda peristáltica<sup>52</sup>. La proliferación de hiperplasia urotelial en los extremos de un stent metálico recubierto depende de la presencia de peristaltismo ureteral, previa a la implantación de la prótesis.

Para comprender el desarrollo de la hiperplasia urotelial, resulta fundamental considerar las repercusiones de los stents metálicos en el peristaltismo ureteral. La disposición de un cuerpo extraño en un órgano peristáltico como el uréter puede incrementar el peristaltismo o interferir en la correcta propagación de la onda peristáltica<sup>509</sup>. Para algunos autores, existe preservación del peristaltismo ureteral, hecho que queda confirmado por la silueta en “forma de trompeta” que aparecen en los extremos del stent<sup>505,508,554</sup> o mediante la evaluación del jet ureteral mediante ultrasonografía Doppler<sup>539</sup>. No obstante, otros trabajos sugieren que la presencia del stent metálico interfiere en el peristaltismo ureteral, originando una intususcepción del uréter en la luz de la prótesis, con diferente grado de obstrucción<sup>77,498</sup>.

Independientemente del tipo de stent ureteral empleado, la mera presencia del dispositivo sobre la pared ureteral ocasiona necrosis del urotelio<sup>527</sup>. De esta manera se forma un segmento avascular, que en algunos casos, puede permanecer abierto una vez se retira el stent. Éste parece ser el motivo por el cual tras la migración de determinados tipos de stent en obstrucciones benignas, se observa una resolución del proceso obstructivo, sin que se haga necesaria la inserción de otro dispositivo<sup>535</sup>.

### 3.3. Experiencia clínica y complicaciones de los stents metálicos.

En este apartado se describe la experiencia acumulada en el empleo de los diseños de stents metálicos exclusivos para el tracto urinario superior.

De los stents empleados en la actualidad, el Memokath® es el que refleja una experiencia más amplia en la literatura científica, con más de 15 años<sup>532,547</sup>. La inserción de la prótesis es un procedimiento sencillo y que se puede completar sin dificultad en la mayoría de los pacientes<sup>538,546</sup>, incluso en aquellos con un tracto urinario de morfología complicada<sup>555</sup>. Sin embargo, el tiempo del procedimiento es superior al de la inserción de otros tipos de stent, y el diámetro de su introductor puede hacer necesaria la dilatación previa de la estenosis en muchas ocasiones. Para evitar la necesidad de realizar una dilatación ureteral, algunos autores recomiendan la disposición de un catéter ureteral doble jota previa inserción del stent, con lo que se obtiene una dilatación pasiva del trayecto ureteral<sup>532,534</sup>.

El stent Memokath® ha sido empleado para la resolución de estenosis de diferente etiología, incluyendo estenosis benignas, obstrucciones extrínsecas de origen maligno; así como estenosis secundarias a radioterapia y es el único empleado en complicaciones ureterales post-trasplante renal. El éxito en el tratamiento de estas afecciones es elevado, situándose en torno al 75-100% de los casos. No obstante, es necesario tener en cuenta, que esta tasa de éxito está calculada en base a los resultados

finales, sin considerar que muchos de los pacientes requieren la colocación de un catéter ureteral doble jota para el correcto funcionamiento del stent o de otras maniobras endourológicas y que el porcentaje de reintervenciones llega a superar en determinadas series clínicas el 60%<sup>531-532,534,538,543,545-547,555-561</sup>.

Por lo tanto, con el fin de optimizar los resultados, es necesario realizar una adecuada selección de los pacientes que son susceptibles de portar un stent Memokath®. Se consideran buenos candidatos para la disposición de este stent metálico aquellos pacientes en los que la estenosis no sea de naturaleza fibrótica, funcional, ni se trate de una anastomosis ureteroileal. Además, se recomienda que el individuo no tenga predisposición al desarrollo de litiasis<sup>546</sup>.

La disposición de un stent Memokath® lleva asociada la aparición de numerosas complicaciones, por lo que es necesario llevar a cabo un exhaustivo seguimiento de los individuos, mediante estudios periódicos, que se pueden ir espaciando tras el primer año de permanencia<sup>531,543,545</sup>.

Una de las principales y más frecuentes complicaciones que origina la necesidad de realizar una reintervención es la migración, cuya incidencia oscila entre en las series publicadas entre un 8 y un 60%<sup>531-532,534,538,543,545-547,555-561</sup>. Los factores descritos que pueden favorecer la migración del dispositivo son las obstrucciones de etiología benigna<sup>543,545</sup>, principalmente cuando se encuentra a nivel de la unión pieloureteral<sup>556</sup>, y la dilatación de la estenosis ureteral previa implantación del dispositivo<sup>543</sup>. Otra causa es la inadecuada selección de la longitud del stent por subestimar la longitud de la estenosis<sup>532,545-546,556</sup>, así como la presencia de una gran dilatación en el segmento proximal a la estenosis<sup>538</sup> o una incorrecta liberación del stent<sup>538</sup>.

Un hecho descrito en algunos artículos científicos recientes describen que han encontrado en sus experiencias que tras la migración del dispositivo, se ha observado la resolución del proceso obstructivo en un porcentaje elevado de pacientes, en torno al 15-16% del total de las migraciones<sup>531,556</sup>, pudiendo

llegar a representar hasta un 21% cuando se trata de estenosis benignas<sup>556</sup>. En este último caso, se propone realizar estudios de imagen, para insertar otro stent, solo cuando se confirme nuevamente la obstrucción<sup>531</sup>.

Otra complicación descrita es que en determinadas situaciones, el stent puede presentar un mal funcionamiento y no resolver el proceso obstructivo. Cuando esta situación ocurre dentro del primer mes tras la inserción del stent metálico, a menudo es debido a la colocación de un stent de corta longitud, por lo que cabe plantearse la retirada del stent y su sustitución por otro de mayor longitud<sup>534,546</sup>. Frecuentemente, esta circunstancia se produce en estenosis secundarias a radioterapia<sup>538</sup>. En otras ocasiones, la progresión de un proceso maligno puede acarrear la obstrucción ureteral, hecho que también puede ser resuelto mediante el intercambio por otro stent de mayor longitud<sup>534,538,546</sup>. Igualmente, el mal funcionamiento del stent se puede solventar mediante la colocación temporal de un catéter ureteral doble jota o una sonda de nefrostomía<sup>546</sup>. Las estenosis del conducto ileal favorecen el depósito de material mucoso en el interior del stent lo que puede provocar la obstrucción del mismo, en cuyo caso es posible efectuar una limpieza del dispositivo<sup>546</sup>.

Después de la migración, el desarrollo de incrustaciones es otra de las complicaciones más frecuente que puede suceder tras la disposición de un stent Memokath®. Su importancia subyace del riesgo de obstrucción del flujo de orina y la consecuente repercusión de la funcionalidad renal; hecho que se agrava cuando el paciente no presenta sintomatología asociada. En determinados casos, puede desembocar en la pérdida de funcionalidad renal y posterior nefrectomía<sup>545</sup>.

La frecuencia de incrustaciones con el stent Memokath® es muy variable en la literatura científica, situándose entre un 0% y un 15%<sup>534,538,543,546</sup>. Generalmente se trata de una complicación tardía, que aparece entre los 4 y los 10 meses después de la inserción del stent metálico<sup>546</sup> y que sucede en situaciones de riesgo, tales como pacientes con

historia previa de litiasis, función renal alterada, hipercalciuria, presencia de infección urinaria o disposición del stent a través del orificio ureteral<sup>543,546</sup>; por lo que se desaconseja el empleo de este tipo de stents en estos casos<sup>538,543,546</sup>. La resolución de incrustaciones puede requerir de sistemas de litotricia intracorpóreos, como el láser, ondas de choque, Litoclash®, o la rotablación de alta frecuencia<sup>562</sup>.

La tasa de infección de estas prótesis oscila entre un 8 y un 33%<sup>538,546</sup>. Mención especial merecen las infecciones fúngicas, que pueden originar la obstrucción del dispositivo. Su desarrollo aparece en menos de un 5% de los pacientes y siempre está sujeto a determinados factores de riesgo como infecciones previas, enfermedad renal crónica o diabetes mellitus<sup>543</sup>.

Otras complicaciones que pueden suceder son la perforación durante la colocación del dispositivo, que habitualmente se relaciona con estenosis fibróticas y fibrosis retroperitoneal o la aparición de hematuria grave, que habitualmente es un proceso autolimitante<sup>546</sup>.

Una de las principales ventajas que ofrece este dispositivo frente a otros stent metálicos es la ausencia de desarrollo de hiperplasia urotelial<sup>531-532,534,538,543,545-547,555-561</sup>. Además, su diseño permite la fácil retirada del stent, ya que al ser termosensible cambia de conformación al inyectar suero salino fisiológico frío en el uréter, permitiendo la reintroducción en su catéter introductor, lo que lo hace extremadamente adecuado para la resolución temporal de obstrucciones. Además su empleo no se asocia a una sintomatología grave con el debido seguimiento, lo que puede suponer una ventaja frente a los catéteres ureterales doble jota<sup>546</sup>. En su contra muestra, su alta tasa de migración, aparición de incrustaciones, y la excesiva manipulación postintervención para permanecer permeables<sup>43,531,545-546,555-556</sup>.

Otro de los diseños actuales es el stent Allium® que ha sido evaluado únicamente en dos trabajos, que consisten en un pequeño estudio

preliminar<sup>535</sup> y una serie clínica que incluye 49 unidades renales, en las que se incluyen estenosis tanto de etiología benigna como maligna<sup>411</sup>. La inserción del stent es una técnica sencilla que se puede completar exitosamente en todos los casos, circunstancia que no ocurre en todas las ocasiones con el Memokath®. En el 2% de los pacientes se produjo la obstrucción del stent, complicación que se puede resolver mediante la disposición de otro stent Allium®. Si la obstrucción ocurre por subestimación de la longitud del stent que se requiere, es posible insertar otro de mayor longitud telescopando los bordes. La complicación más frecuente descrita es la migración, que oscila entre un 14 y 17% de los casos<sup>411,535</sup>. En obstrucciones benignas, las migraciones que suceden de manera tardía, pueden no requerir la disposición de otro stent, debido a que en ocasiones, como ocurre con el stent Memokath®, se ha resuelto la estenosis<sup>535</sup>. Una de las principales características de este diseño protésico es la gran facilidad que presenta para su retirada, circunstancia que comparte con el anterior diseño de stent metálico descrito<sup>411,534,546,563</sup>.

Finalmente, la experiencia con el stent ureteral UVENTA® se limita a un estudio experimental en modelo canino<sup>529</sup> y cuatro series clínicas<sup>528,536,540,5</sup>, la mayor consta de 54 pacientes y un periodo medio de seguimiento de 308 días<sup>528</sup>. En todos los casos, la indicación para la colocación del stent ha sido el tratamiento de obstrucciones ureterales extrínsecas de etiología maligna, consiguiendo una tasa de éxito alrededor del 82%<sup>528,536</sup>. Según los autores, se trata de un porcentaje de resolución elevado, si se compara con los resultados que ofrecen los catéteres ureterales doble jota, que no superan el 69% de éxito<sup>528</sup>. Concretamente, las complicaciones descritas que culminan en el fracaso de la técnica son dos: la migración y el desarrollo de hiperplasia urotelial. El porcentaje de migración oscila entre un 0% y un 4%<sup>528-529,540</sup>. Se ha sugerido que la dilatación del stent tras su implantación en el

uréter favorece el anclaje del dispositivo a la pared ureteral, disminuyendo en gran medida, la probabilidad de migración<sup>540</sup>. Por otra parte, el desarrollo de hiperplasia urotelial en los extremos del dispositivo, es una complicación que aparece en la mayor parte de trabajos, desde los estudios experimentales, hasta la actualidad<sup>528-529,537</sup>; pudiendo llegar a desarrollar un cuadro obstructivo hasta en un 20% de los casos<sup>528,536</sup>. No obstante, la falta de estudios histológicos no permite diferenciar, en muchas ocasiones, si se trata de hiperplasia propiamente dicha o sobrecrecimiento del tumor por progresión de la enfermedad primaria<sup>528</sup>. Ninguna de las series clínicas ha observado el desarrollo de incrustaciones, una complicación frecuente con otros dispositivos como el Memokath®. Una posible explicación a este hecho es que el flujo de orina a través del stent consigue un efecto de lavado constante que impide su desarrollo<sup>540</sup>. Se han descrito la aparición de determinados efectos adversos en algunos pacientes, principalmente la aparición o síndrome de “vejiga irritable”, cuando el stent es colocado intravesical<sup>540</sup>. Una de las principales limitaciones a considerar a la hora de emplear estos dispositivos en general es la progresión del proceso maligno, que puede obstruir otros segmentos ureterales. En

estos casos, este stent permite y así se recomienda la disposición de otro stent telescopando los bordes con el anterior<sup>528</sup>.

En el presente año se ha publicado un trabajo en el que se emplea una mejora en el diseño de stent metálico, el CMS, que consiste en una modificación del stent UVENTA®<sup>537</sup>. Se trata de un estudio comparativo de la eficacia de los catéteres ureterales doble jota y el CMS en el tratamiento de la uropatía obstructiva de etiología maligna. Las complicaciones evidenciadas con el empleo del CMS suceden tanto en los días posteriores a su implantación, principalmente hematuria autolimitante, como de manera tardía, infecciones urinarias. La tasa de migración fue del 2,3%; mientras que el fracaso por obstrucción del dispositivo alcanzó un 24%. Al igual que en el caso del diseño anterior de la misma compañía coreana, UVENTA®, no se observan incrustaciones<sup>537</sup>.

El único estudio publicado en el que se comparan dos series retrospectivas de pacientes portadores de los stents descritos en este apartado como son el Memokath® y el Uventa®, concluye afirmando que el segundo consigue mejores tasas de resolución que el primero, sin hematuria<sup>536</sup>.



# Justificación del Método

## 1. Pertinencia de la actividad.

El manejo de las obstrucciones del tracto urinario superior puede representar un auténtico reto para el clínico, principalmente en casos complicados, donde la cirugía reconstructiva se encuentran contraindicada y se prevé un pobre resultado de las técnicas endourológicas. En este marco, el tratamiento de la uropatía obstructiva puede requerir la colocación de un sistema de drenaje urinario permanente: externo, mediante una nefrostomía percutánea o interno, mediante un catéter ureteral doble jota<sup>11-12</sup>. Desgraciadamente, ambos sistemas de drenaje están asociados a una elevada tasa de complicaciones, así como a un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. Por ello, en los últimos años, numerosos grupos de investigación han tratado de aportar nuevas herramientas encaminadas a resolver la uropatía obstructiva.

En este sentido, el empleo de stents metálicos se ha presentado a finales del siglo XX, como una prometedora alternativa, mínimamente invasiva para la resolución de estenosis ureterales<sup>49,503,532</sup>. No obstante, esta herramienta terapéutica no ha sido adoptada de manera general por el colectivo urológico, debido a la alta tasa de complicaciones evidenciada<sup>3,43,549</sup>. Uno de los principales efectos adversos, que conducen a su fracaso, es el desarrollo de hiperplasias urotelial obstructiva en los extremos del dispositivo, hecho que persiste pese a los nuevos materiales y diseños introducidos<sup>505,509,528,564</sup>.

El presente trabajo va dirigido a desarrollar estrategias que disminuyan la proliferación de la citada hiperplasia urotelial en los extremos de un stent metálico, con el fin de disminuir la aparición de complicaciones en esta terapéutica. Concretamente, se plantean 3 terapias. La primera de ellas consiste en una nueva técnica endourológica, en la que se combina la disposición de un stent metálico en la

estenosis, con la realización de una endoureterotomía en el uréter adyacente a ambos extremos del stent<sup>565</sup>.

La segunda solución terapéutica emplea un nuevo modelo de stent metálico recubierto, diseñado, por nuestro grupo de investigación, específicamente para evitar la aparición de hiperplasia urotelial<sup>566</sup>.

El tercer método consiste en valorar la colocación de un catéter ureteral doble jota junto al stent metálico, herramienta empleada con frecuencia para disminuir la proliferación de tejido hiperplásico; pero cuyos beneficios no han sido demostrados científicamente<sup>567</sup>.

## 2. Modelo animal.

De acuerdo con el RD 53/2013, el empleo de modelos animales en el presente trabajo de investigación queda plenamente justificado; debido a que no existen otras técnicas alternativas, como pruebas fisicoquímicas, modelos matemáticos, simuladores computacionales, estadios embrionarios de especies ovovivíparas o animales de escala filogenética inferior, que puedan reproducir las condiciones necesarias para desarrollar este proyecto. Asimismo, se trata de una investigación aplicada, cuya finalidad es estudiar la eficacia y la eficiencia de diferentes estrategias terapéuticas. A este respecto, los ensayos experimentales con modelos animales ofrecen 3 claras ventajas metodológicas frente a los estudios clínicos:

1. Planificación temporal de la monitorización de los animales, incluida la realización de los estudios histológicos a los tiempos que interesen.
2. Número adecuado de animales, siempre que se cumpla la normativa ética del empleo de animales.
3. Homogeneidad en el grupo de estudio; así como en la gravedad y cronicidad del proceso morboso inducido.

En vista de lo anterior, el presente trabajo de investigación representa una etapa preclínica en la valoración de las tres estrategias terapéuticas que se proponen para la resolución de la uropatía obstructiva de difícil manejo. El planteamiento experimental permite además, llevar a cabo un seguimiento a largo plazo de todos los individuos y estudiar las alteraciones histológicas del segmento ureteral implicado en la intervención. De este modo, el estudio pretende arrojar luz en la decisión del clínico sobre los resultados de cada uno de los nuevos tratamientos descritos, en comparación con las medidas terapéuticas adoptadas en la actualidad. Por consiguiente, se persigue que las conclusiones de este proyecto puedan ejercer una repercusión útil en la urología clínica.

Tras la revisión bibliográfica efectuada, se determina que la especie animal idónea para llevar a cabo el estudio es la porcina, por sus semejanzas morfológicas, fisiológicas e histológicas con el tracto urinario superior de la sp. humana; así como por la facilidad de manejo y de estabulación de esta especie animal<sup>51,52</sup>.

Respecto a la morfología del tracto urinario superior, la sp. porcina es el único modelo animal de experimentación, a excepción de los primates, que posee un sistema colector superior multicaliceal, similar al de la sp. humana<sup>64-65</sup>. No obstante, el empleo de primates no humanos queda descartado por las repercusiones éticas y legales que implica su uso; así como por las elevadas necesidades en infraestructuras y recursos humanos que estas especies animales requieren.

Para el presente estudio, la elección de un modelo animal con un tracto urinario de un tamaño semejante al del ser humano resulta fundamental por diferentes cuestiones<sup>75,77</sup>. En primer lugar, se pretenden estudiar técnicas endourológicas, por lo que el diámetro ureteral de los ejemplares seleccionados debe permitir la instrumentalización en el interior del uréter. Los primeros trabajos

experimentales sobre stents metálicos se realizaron en las especies canina y cunícula; pero la inserción del dispositivo se efectúa mediante abordaje quirúrgico convencional, hecho que limita la evaluación global de la técnica<sup>550,552</sup>. Por otra parte, Thijssen *et al* sugieren que las obstrucciones hiperplásicas de los stents metálicos que ocurren en su estudio en la sp. cunícula podrían ser atribuidas al reducido diámetro del dispositivo; por lo que recomiendan trabajar con especies que presenten un tamaño ureteral más parecido al del ser humano<sup>552</sup>.

En este sentido, se ha determinado que los ejemplares de la sp. porcina de 35-40 Kg poseen un tamaño renal similar al de un humano de 70 Kg, con un peso de 200-250 g y unas dimensiones de 12 cm en el diámetro longitudinal, 6 cm en el transversal y 3 cm de espesor. Asimismo, la longitud del uréter en el porcino es de 22-26 cm, con un diámetro de la UUV de 4-6 Fr., siendo similares a las dimensiones del humano adulto<sup>64,71,568</sup>. Por el contrario, el resto de los animales empleados habitualmente en experimentación poseen uréteres de menor calibre y longitud<sup>56,66,92</sup>.

Además, el trayecto de los uréteres en la sp. porcina y humana es relativamente recto desde la UPU hasta la UUV<sup>56-57,68</sup>. A diferencia de esto, los modelos canino y cunícula presentan una gran angulación a nivel de la pelvis renal<sup>58,66</sup>. Por su parte, el uréter izquierdo en la sp. ovina describe una gran curvatura a lo largo de su recorrido, debido a que el riñón ipsilateral se dispone en el plano medio de la cavidad abdominal<sup>58,66</sup>.

Desde el punto de vista histológico y funcional, diferentes estudios comparativos han puesto de manifiesto que la sp. porcina es la que mayor semejanza muestra con el ser humano<sup>72,74-75</sup>, frente a otros modelos animales como las sp. canina, cunícula, ovina o murina. Se ha demostrado que la presión y características electrofisiológicas del sistema ureteropielocaliceal son muy parecidas al humano<sup>10</sup>.

Todos los animales del estudio experimental son de sexo femenino. Esta discriminación se debe a la conformación anatómica de la uretra del macho de la especie porcina. Su pene describe una flexura sigmoidea entre la cavidad pelviana y el orificio uretral externo que hace muy complicada la cateterización vesical mediante sondaje uretral e imposible el acceso endoscópico retrógrado a ésta<sup>57,68</sup>.

### 3. Planteamiento experimental.

Una vez establecida la finalidad del presente trabajo y seleccionada la especie animal, se procede al desarrollo del planteamiento experimental, que queda resumido en la **TABLA 7**.

El estudio se lleva a cabo tras la aprobación del presente protocolo experimental por parte del Comité de ética en experimentación animal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CC-130704), cumpliendo así con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos y los "Principios de cuidado de los animales de laboratorio" (NIH publicación N° 86-23 , revisado 1985). La financiación económica del proyecto subyace del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo (PI04/2500).

El estudio se divide en tres fases. Todas las fases requieren anestesia general inhalatoria. El protocolo anestésico; así como el tratamiento analgésico y antibiótico posterior queda resumido en la **TABLA 8**.

Cada una de las fases del estudio comienza con la evaluación del tracto urinario superior, mediante la realización de diferentes pruebas diagnósticas, que se ejecutarán con idéntico protocolo a largo del estudio, para monitorizar la evolución del proceso. Las técnicas se realizan siempre en el orden que se indica, con el fin de que la manipulación que requieren no interfiera con los resultados del resto de pruebas:

**1. Determinación de urea y creatinina séricas**, para la monitorización de la funcionalidad renal a lo largo del estudio.

**2. Ultrasonografía en modo B del tracto urinario superior (US)**, incluyendo los sistemas colectores derecho e izquierdo. La nefrosonografía permite valorar el tamaño y la arquitectura del riñón de estudio y compararlo con su contralateral sano. Asimismo, mediante esta técnica se determina el grado de hidronefrosis, de acuerdo con la clasificación propuesta por la *Society of Fetal Urology*<sup>569</sup> (**FIGURA 10**). A nivel ureteral, la ultrasonografía se emplea para localizar el stent metálico y el catéter ureteral doble jota y detectar posibles complicaciones, como la migración de los dispositivos o la extravasación de orina.

**3. Cistoscopia transuretral**. Se visualiza el tracto urinario inferior, para descartar la presencia de anomalías a este nivel. Una vez se ha accedido a la vejiga de la orina, se procede a la extracción de una muestra de orina, para realizar un urianálisis y urocultivo y, en caso de resultar positivo se completa con un antibiograma. De este modo, se detectan posibles alteraciones en la composición urinaria; así como la presencia de contaminación del tracto urinario, un factor fundamental a considerar a la hora de interpretar los resultados del estudio. En el caso de que el urocultivo sea positivo, se instaura un tratamiento antibiótico conforme a los resultados del antibiograma.

**4. Urografía excretora (UE)**. El agente seleccionado para la técnica es una combinación de amidotriozato de sodio y de meglumina (Urografin® 60%, Bayer Hispania); que se administra vía endovenosa a dosis de 0,7 ml/Kg. La excreción renal del contraste opacifica el sistema colector superior, siendo posible evaluar su morfología, el peristaltismo ureteral y, de manera indirecta, la función renal, según la capacidad de excreción del medio de contraste del riñón de estudio, en comparación con su contralateral sano<sup>52</sup>.

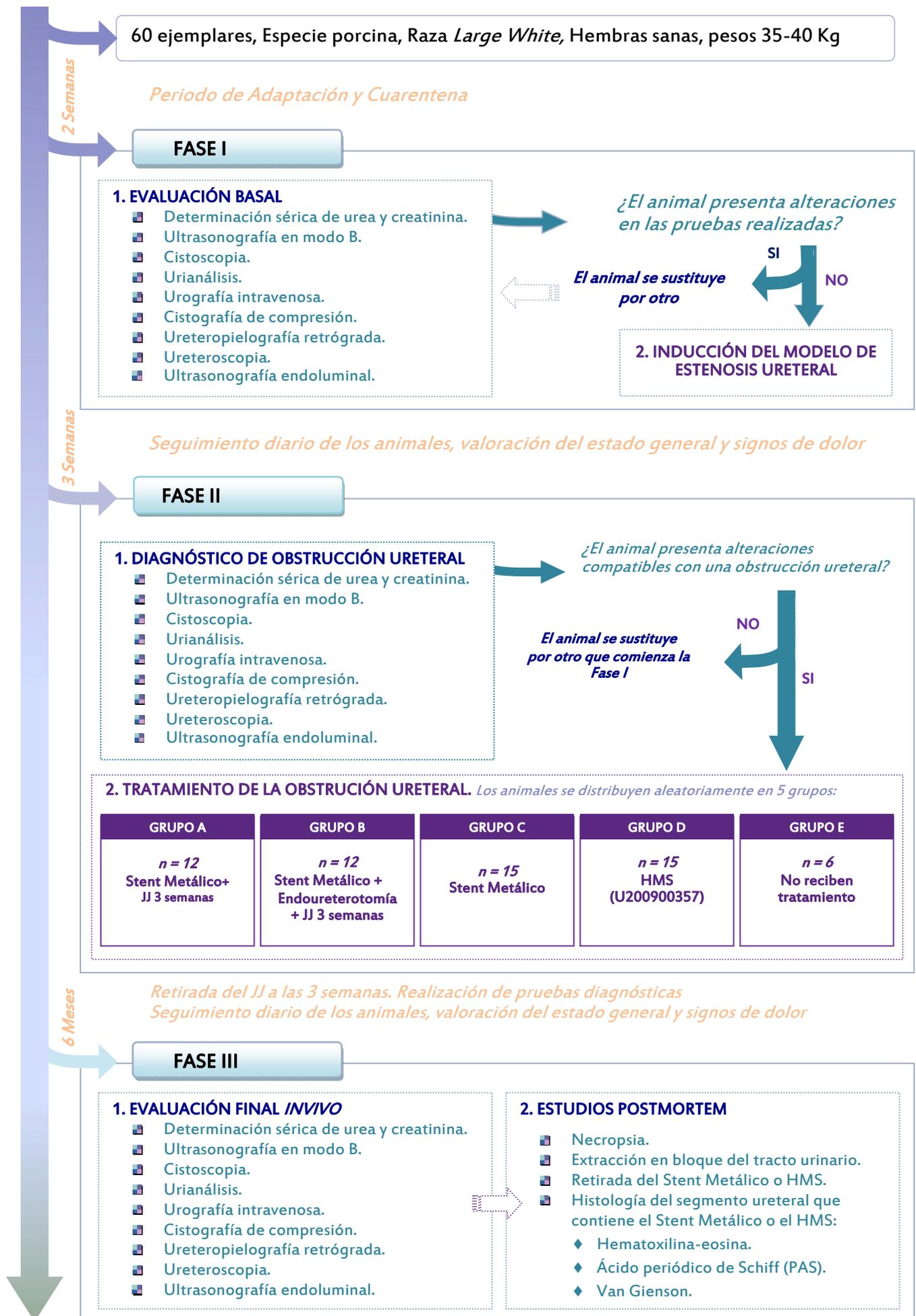


TABLA 7. Esquema del planteamiento experimental del estudio.

<p><b>1. PROTOCOLO ANESTÉSICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Medicación preanestésica intramuscular.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Atropina (0,04 mg/Kg).</li> <li>◆ Diazepam (0,1 mg/Kg).</li> <li>◆ Ketamina (10 mg/Kg).</li> </ul> </li> <li>■ Cateterización de la vena marginal de la oreja.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Catéter endovenoso, 20 G y 33 mm.</li> </ul> </li> <li>■ Inducción directa intravenosa.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Propofol (4 mg/Kg).</li> </ul> </li> <li>■ Intubación.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Tubo endotraqueal de nº 9-10.</li> </ul> </li> <li>■ Mantenimiento anestésico.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Isoflurano a 0,75-1 CAM (EtIso=1,2-1,6%).</li> <li>◆ Oxígeno al 100%.</li> <li>◆ Flujo de gas fresco de 0,5-1 L/min.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ventilación mecánica.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Volumen corriente: 8-10 ml/Kg.</li> <li>◆ Frecuencia respiratoria 10-12 rpm.</li> <li>◆ Relación inpiración:espiración de 1:2.</li> <li>◆ Mantenimiento de valores de normocapnia (EtCO<sub>2</sub> = 35-40 mm de Hg).</li> </ul> </li> <li>■ Analgesia intraoperatoria intravenosa.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ketorolaco (1 mg/Kg).</li> <li>◆ Tramadol (2 mg/Kg).</li> </ul> </li> <li>■ Fluidoterapia intraoperatoria intravenosa.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Solución salina fisiológica 0,9%.</li> <li>◆ 5-10 ml/Kg/hora.</li> </ul> </li> <li>■ Monitorización anestésica.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Pulsioximetría.</li> <li>◆ Electrocardiografía.</li> <li>◆ Parámetros ventilatorios.</li> </ul> </li> <li>■ Recuperación anestésica.</li> </ul>
<p><b>2. PROTOCOLO ANALGÉSICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tratamiento postoperatorio.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ketorolaco (1 mg/Kg). 1 dosis.</li> </ul> </li> <li>■ Mantenimiento, vía intramuscular.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Buprenorfina (5µg/Kg/24 horas). 2 días.</li> <li>◆ Carprofeno (2-4 mg /Kg). 5 días.</li> </ul> </li> <li>■ Si se aprecian signos de dolor.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Leve/Moderad. Carprofeno (2 mg/Kg/12 h).</li> <li>◆ Grave: Ketorolaco (1 mg/Kg) + Tramadol (2 mg/Kg).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>3. PROTOCOLO ANTIBIÓTICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tratamiento profiláctico.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Amoxicilina-Ác. Clavulánico (20 mg/Kg/8horas). 7 días.</li> </ul> </li> <li>■ Presencia de infección urinaria.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Resultados del antibiograma.</li> </ul> </li> </ul>

TABLA 8. Protocolo anestésico, analgésico y antibiótico.

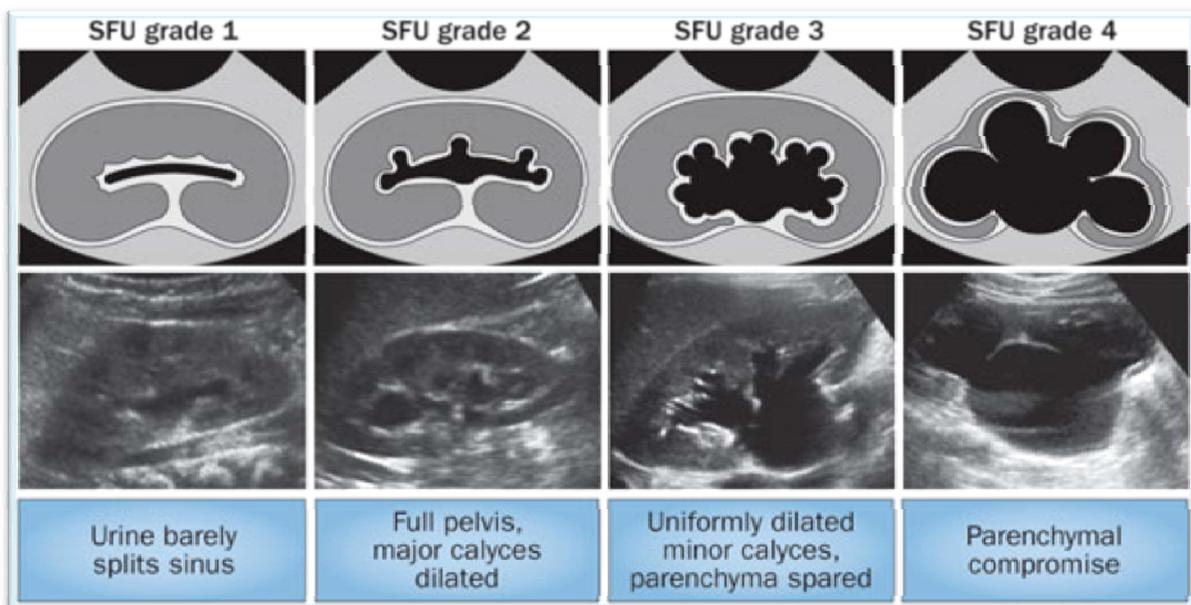


TABLA 9. Clasificación del Grado de Hidronefrosis propuesta por la SFU<sup>569</sup>, de acuerdo a las alteraciones ultrasonográficas (Timberlake, 2013<sup>570</sup>).

**5. Cistografía de compresión.** Debido a la imposibilidad de efectuar una cistografía de vaciado en el modelo porcino, ya que la manipulación de los animales siempre se realiza bajo anestesia. La presencia de reflujo vesicoureteral se determina por medio de una cistografía de compresión<sup>571</sup>. Concluida la prueba, la vejiga de orina es vaciada para evitar interferencia con las pruebas realizadas con posterioridad.

**6. Ureteropielografía retrógrada (UPGR).** Mediante esta técnica se evalúa la morfología del tracto urinario superior, siendo posible una adecuada opacificación, con independencia de la funcionalidad renal, al contrario que ocurre con la urografía excretora. Así, se procede a valorar la morfología del sistema colector, la presencia de una obstrucción ureteral en la Fase II, el diámetro del uréter en la zona de estudio, la longitud de la estenosis, la dilatación del segmento proximal a la estenosis y su resolución o progresión a lo largo del estudio, la correcta disposición o migración de los catéteres ureterales doble jota y de los stents metálicos, la permeabilidad de éstos últimos o su obstrucción por la proliferación de hiperplasia urotelial y el desarrollo de otras posibles complicaciones intraluminales.

**7. Ureteroscopia semirrígida (URS).** Persigue la observación de la luz ureteral, para detectar posibles alteraciones previas al desarrollo del proyecto, caracterizar la estenosis en la Fase II del estudio y realizar los seguimientos después del tratamiento, valorando la correcta disposición del stent metálico, la presencia de hiperplasia o edema urotelial, la permeabilidad del dispositivo y la cicatrización de la endoureterotomía.

**8. Ultrasonografía Endoluminal ureteral (ELUS),** con la que es posible estudiar toda la arquitectura de la pared ureteral, con principal interés en determinar la presencia y magnitud de una posible hiperplasia ureteral. Esta técnica también facilita la visualización del peristaltismo ureteral, aunque es necesario tener en cuenta que la instrumentalización del uréter

puede interferir en la frecuencia y magnitud de la onda peristáltica<sup>572</sup>.

### **3.1. Fase I. Valoración previa e inducción del modelo de estenosis ureteral.**

La Fase I del estudio comienza con la valoración del tracto urinario superior mediante las pruebas diagnósticas comentadas anteriormente, con el fin de descartar la presencia de anomalías en el tracto urinario de los sujetos de estudio, tales como: funcionalidad renal alterada, diferencias significativas en el tamaño de ambos riñones, alteraciones en la morfología del tracto urinario superior, principalmente hidronefrosis/hidroureter u otras alteraciones congénitas, infecciones urinarias y reflujo vesicoureteral. Si las pruebas diagnósticas revelan alguna de éstas u otras alteraciones que pudieran interferir con el estudio, el animal será desechado de este proyecto de investigación y se sustituirá por otro animal.

Una vez descartada la presencia de anomalías en el tracto urinario, se procede a la segunda etapa de la Fase I, que consiste en la realización de un modelo de estenosis ureteral. Determinados ensayos experimentales sobre stents metálicos llevan a cabo la implantación del dispositivo en el uréter sano. No obstante, el presente protocolo de investigación plantea la inducción de un modelo de estenosis ureteral con el objetivo de reproducir de forma más veraz las situaciones clínicas que se pretenden estudiar. Además, se ha sugerido que la implantación de stents metálicos en el uréter sano de modelos experimentales no se asemeja a la realidad de una estenosis, ni presenta alteraciones en el peristaltismo, además se relaciona con altas tasas de migración, que pueden disminuir la potencia estadística del estudio e interfieren en la interpretación de los resultados obtenidos<sup>527</sup>.

En este estudio se persigue inducir una estenosis unilateral de naturaleza isquémica y parcial. Las obstrucciones de etiología isquémica representan una de las entidades de mayor dificultad de manejo, puesto que las técnicas endourológicas ofrecen un pobre pronóstico y, a menudo, es necesario recurrir a procedimientos más agresivos<sup>536</sup>. El empleo de los stents metálicos en la resolución de este tipo de afecciones es controvertido, puesto que los resultados obtenidos de las series clínicas no son favorables. Por este motivo, se ha considerado útil la realización del ensayo experimental en un modelo de estenosis de difícil resolución, con el fin de evidenciar los factores que llevan al fracaso en el tratamiento de este tipo de obstrucciones y ampliar las posibilidades terapéuticas. Por otra parte, se plantea la inducción de una estenosis parcial, debido a que las técnicas que se proponen en este trabajo se efectúan mediante abordaje endourológico.

El modelo de uropatía obstructiva consiste en la realización de una ligadura en el uréter derecho con ácido poliglicólico de bajo peso molecular (Safil Quick®, Braun, España). La presión que ejerce la ligadura sobre la pared ureteral provoca un segmento isquémico en el uréter, que da lugar a la formación de una estenosis fibrótica de corta longitud. A los 14 días esta sutura no conserva su fuerza tensil, por lo que la disminución en el diámetro del uréter se debe a una estenosis verdadera y no a la presencia de la sutura. Además, el ácido poliglicólico se degrada por hidrólisis, sin crear respuesta inflamatoria, que podría exacerbar el proceso obstructivo. Este procedimiento se realiza mediante abordaje laparoscópico, con el fin de disminuir la comorbilidad asociada. Para evitar que la obstrucción sea completa, previamente a la realización de la ligadura, se coloca mediante abordaje endourológico un catéter ureteral de 5 Fr, que permite estandarizar el grado de obstrucción en todos los sujetos del estudio. Tras completar la ligadura se realiza una ureteropielografía retrógrada a través del catéter ureteral, para

comprobar que se ha formado una estenosis, sin obstrucción completa. Una vez se haya confirmado que todo es correcto, se retira el catéter ureteral. Este modelo de estenosis ureteral ha sido validado y ampliamente empleado por nuestro grupo de investigación en trabajos previos<sup>31,52,55,572</sup>.

Debido a que uno de los aspectos más importantes a valorar durante el estudio es la progresión de la hiperplasia urotelial en ambos extremos del stent metálico, el segmento del uréter seleccionado debe ser rectilíneo y no incluir la unión ureterovesical, ni la unión pieloureteral. Para homogeneizar el estudio experimental, en todos los casos la obstrucción se realiza a nivel de la articulación intervertebral L4-L5.

### 3.2. Fase II. Diagnóstico de uropatía obstructiva y tratamiento.

La Fase II comienza transcurridas tres semanas de la inducción del modelo de obstrucción ureteral, tiempo en el que la sutura sintética empleada no conserva su fuerza tensil y se ha conformado una estenosis ureteral verdadera. La primera etapa de la Fase II consiste en el diagnóstico de la uropatía obstructiva, mediante las técnicas de valoración descritas previamente. Si el animal presenta hallazgos que demuestren una obstrucción ureteral, principalmente hidronefrosis y silueta en “reloj de arena” en las pruebas radiológicas contrastadas, se procede al tratamiento de la afección. De manera contraria, los animales que no hayan desarrollado una obstrucción ureteral serán descartados del estudio y sustituidos por un nuevo ejemplar que comienza la Fase I.

Para la realización del tratamiento, los animales se distribuyen aleatoriamente en 5 grupos. La finalidad de cada uno de los grupos se describe en la **TABLA 9**.

**Grupo A** (12 animales). Disposición de un stent metálico autoexpandible recubierto, junto con un catéter ureteral doble jota durante 3 semanas.

**Grupo B** (12 animales). Disposición de un stent metálico autoexpandible recubierto, realización de una endoureterotomía en ambos extremos del uréter adyacente al stent y colocación de un catéter ureteral doble jota durante 3 semanas.

**Grupo C** (15 animales). Disposición de stent metálico autoexpandible recubierto.

**Grupo D** (15 animales). Disposición de un nuevo diseño de stent metálico autoexpandible (HMS).

**Grupo E** (6 animales). No reciben tratamiento de la lesión obstructiva.

El tamaño muestral ha sido calculado en base a un riesgo de 0,1 en todos los grupos y una potencia estadística del 80% para los Grupos A y B y del 85% para los Grupos C y D. El Grupo E, al tratarse del grupo control del modelo de obstrucción se compone de 6 animales, ya que se aplica la norma ALARA (as low reasonably achievable) y el principio de las tres R “The principle of humane experimental technique”, reemplazo, reducción y refinamiento<sup>573-574</sup>.

El stent metálico empleado en los Grupos A, B y C es un TecnoStent® (Medellin Colombia). La malla metálica de este stent está fabricada en nitinol, material que garantiza una adecuada expansión del dispositivo después de su liberación. El stent está cubierto por una fina membrana de poliuretano, que previene el crecimiento hiperplásico a través de la malla metálica. Esta membrana se encuentra en la superficie interna del stent, de manera que la malla metálica queda en contacto directo con la mucosa ureteral, favoreciendo su anclaje y disminuyendo la posibilidad de migración<sup>543</sup>. En todos los casos, el stent metálico posee una longitud de 30 mm y un diámetro interno de 6 mm. Estas medidas han sido elegidas en base a trabajos previos de nuestro grupo de investigación. Se ha determinado que el uréter sano de un ejemplar de la especie porcina de 35-40 Kg posee un diámetro que oscila entre 4,37 y 5,02 mm, a nivel de la articulación intervertebral L4-L5<sup>30,52,54,572</sup>. De acuerdo con las recomendaciones de

diferentes autores, el diámetro del stent que se emplea en este trabajo es ligeramente mayor al del uréter sano, para evitar que el edema o la proliferación de hiperplasia urotelial puedan obstruir el flujo de orina<sup>539,551</sup>. Aunque no presenta una gran diferencia con el diámetro ureteral porcino para no crear una gran distensión en la luz ureteral, ya que hay autores que citan esta desproporción como causa de hiperplasia urotelial<sup>507,550</sup>. Del mismo modo, el modelo de obstrucción ureteral, da lugar a estenosis ureterales de corta longitud, inferiores a 1 cm<sup>30,52,54,572</sup>. Por este motivo, la longitud del stent es de 30 mm, de manera que el dispositivo comprenda el segmento estenótico, además de un segmento de uréter sano por ambos extremos<sup>505,508</sup>.

La inserción de todos los stents metálicos del estudio en el segmento estenótico se efectúa ascendiendo el introductor coaxialmente a una guía alojada previamente a nivel de la pelvis renal. En cualquier caso, se ha de evitar la dilatación con balón de la estenosis previa disposición del stent, puesto que diversos trabajos coinciden en que esta práctica incrementa el riesgo de migración del dispositivo<sup>528,545-546</sup>. Por el contrario, una vez que el stent ha sido liberado en el segmento ureteral deseado, se procede, en todos los casos, a su dilatación con balón; para garantizar una plena coaptación del urotelio con la malla metálica del stent. Esta medida es adoptada por algunos autores, con el fin de disminuir la migración del stent<sup>528-529,536-537</sup>. El diámetro y longitud del balón es idéntico al del stent metálico, con el fin de evitar la afectación del uréter contiguo al stent. Tras completar la dilatación con balón, se efectúa una ureteropielografía retrógrada para verificar la correcta liberación del stent y que este se encuentra completamente expandido.

El Grupo A persigue valorar el efecto de la disposición temporal de un catéter ureteral doble jota sobre la proliferación de la hiperplasia urotelial. Se trata de una medida referenciada con frecuencia en la

literatura científica para prevenir la aparición de hiperplasia urotelial<sup>77,554</sup> o disminuir su proliferación cuando ya se ha formado<sup>498,508-509,514,549,575</sup>. No obstante, el mecanismo por el cual la colocación de un catéter ureteral doble jota podría prevenir el desarrollo de hiperplasia urotelial no ha sido demostrado y su eficacia, tampoco ha sido confirmada en las series clínicas. Si se ha demostrado que los catéteres ureterales doble jota causan el cese del peristaltismo durante la primera semana<sup>28</sup>.

Respecto al tiempo de permanencia, no existe un consenso en la literatura científica sobre el tiempo idóneo en el cual el catéter ureteral doble jota se puede retirar sin que existe posterior proliferación de hiperplasia ureteral. En general, las series clínicas recomiendan dejar el catéter ureteral doble jota desde un mes tras la disposición del stent metálico hasta 3 meses. Determinados autores sugieren que la reacción hiperplásica sucede preferentemente durante la 1ª y 2ª semana tras la disposición del dispositivo y que, cuando ésta no tiene carácter obstructivo<sup>508,513,550</sup>, se espera que remita por sí sola a partir de la cuarta semana de implantación del stent<sup>49</sup>. En base a estas afirmaciones, se decide colocar el catéter ureteral doble jota durante las tres semanas primeras semanas de la colocación del stent metálico.

En el Grupo B, tras la inserción del stent metálico, se procede a realizar una endoureterotomía de 1 cm de longitud, en el segmento ureteral adyacente a cada uno de los extremos del stent metálico. El objetivo de la realización de la endoureterotomía es obtener un segmento aperistáltico o alterar su transmisión en ambos extremos del stent metálico. Inhibiendo el peristaltismo en estos segmentos ureterales, se pretende disminuir la interacción entre el urotelio y el extremo del stent, evitando la proliferación de hiperplasia urotelial. La realización de una endoureterotomía conlleva la cicatrización por segunda intención del segmento ureteral implicado. Durante este proceso, no existe una regeneración

estructurada de las fibras musculares, en su lugar, la capa muscular incidida es sustituida, principalmente, por fibras de colágeno, incapaces de transmitir correctamente el impulso eléctrico de la onda peristáltica<sup>53,55</sup>. Para comprobar que la endoureterotomía es de espesor total, al concluir el procedimiento se realiza una ureteropielografía retrógrada, hasta visualizar la extravasación de contraste al espacio retroperitoneal, siempre empleando el menor volumen posible, para disminuir el riesgo de fibrosis periureteral. La endoureterotomía se realiza con un electrodo de corte Greenwald, que emplea energía monopolar.

La endoureterotomía en los animales del Grupo B, hace fundamental la disposición de un catéter ureteral doble jota, para favorecer la cicatrización de la pared ureteral y prevenir la formación de urinomas<sup>576</sup>. La elección de un diámetro estándar, 7 Fr., del catéter ureteral doble jota se debe a que diversos trabajos han puesto de manifiesto que la cicatrización ureteral ocurre de manera similar con catéteres ureterales doble jota de 7 Fr. que con los de menor calibre; por el contrario, los catéteres de mayor diámetro pueden provocar lesiones a nivel de la capa muscular del uréter, que favorecen el desarrollo de fibrosis ureteral y restenosis<sup>577-578</sup>.

De manera general, el tiempo indicado de permanencia del catéter ureteral tras una endoureterotomía es de 6 semanas, debido a que es el momento en el que la capa muscular ha cicatrizado por completo<sup>579</sup>. No obstante, se ha demostrado por parte de nuestro de investigación en estudios previos, que disponer un catéter ureteral doble jota durante 3 semanas es suficiente para conseguir una cicatrización ureteral adecuada, con unas características histológicas y un diámetro ureteral similares a los obtenidos con permanencias de 6 semanas<sup>580-581</sup>. Por lo tanto, la prolongación del periodo de cateterización ureteral hasta las 6 semanas predispone de manera innecesaria a la

aparición de infecciones y al desarrollo de otros efectos adversos<sup>576,582</sup>.

El Grupo C, esta compuesto por 15 animales a los que se les coloca un stent metálico y en este caso, no se dispone ningún catéter ureteral doble jota.

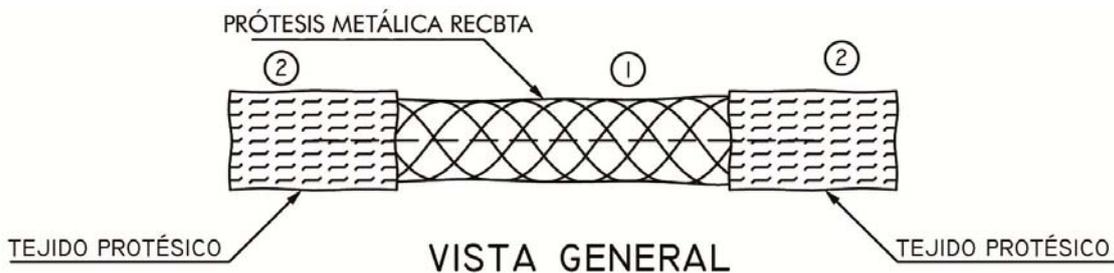
En el Grupo D, se procede a la colocación de un nuevo diseño de stent metálico, ideado específicamente para evitar la proliferación de hiperplasia urotelial que ocurre en los extremos del stent. Este dispositivo recibe el nombre de *Hybrid Metallic Stent* (HMS) y se trata de un diseño desarrollado por el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres, registrado en la Oficina Española de Patentes y Marcas con el código, U200900357. El HMS se compone de dos secciones: el cuerpo central y los extremos del stent.

El cuerpo del dispositivo consiste en un stent metálico autoexpandible, fabricado en nitinol y cubierto internamente. La modificación respecto a los diseños existentes en la literatura científica radica en los extremos del HMS, que están formados por un segmento de 10 mm de longitud de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) y carecen de

armazón metálico. El ePTFE es un polímero inerte, con excelentes propiedades antiadherentes, que ofrece una gran biocompatibilidad y flexibilidad. Su presencia en los extremos del stent representa una zona de transición suave entre el cuerpo metálico del stent y el uréter sano adyacente al dispositivo. De esta manera, en cada onda peristáltica, el urotelio de los extremos del stent contacta con el ePTFE, evitando la fricción de la pared ureteral con la malla metálica, origen de la hiperplasia urotelial. Asimismo, la flexibilidad del ePTFE, otorga al HMS su carácter híbrido, que le permite adaptarse al peristaltismo y conformación ureteral.

El HMS empleado en el presente trabajo ha sido manufacturado empleando como cuerpo central el mismo stent metálico que en el resto de grupos del estudio, con 6 mm de diámetro interno y 30 mm de longitud. En ambos extremos del stent metálico empleado se añade un segmento de 10 mm de longitud de ePTFE, de manera que 5 mm suponen la zona de transición con el cuerpo central metálico y 5 mm quedan libres de malla metálica, conformando los extremos del HMS (FIGURA 11).

A.



B.



FIGURA 11. Hybrid Metallic stent. A. Esquema general. B. Imagen del HMS. 1. Prótesis Metálica Recubierta. 2. Tejido protésico.

A las 3 semanas de la disposición del catéter ureteral doble jota se procede a su extracción vía cistoscópica en los Grupos A y B, momento en el cual, se aprovecha para completar un seguimiento de los animales, independientemente de su grupo mediante las pruebas diagnósticas descritas previamente.

### 3.3. Fase II. Estudio final

El estudio final o Fase III tiene lugar a los 6 meses de la Fase II. Se trata de un seguimiento a largo plazo, debido a que todos los trabajos experimentales relacionados con stents metálicos solo llevan a cabo estudios en fase aguda<sup>507,513,516,527,529,550</sup>. La Fase III comienza como las anteriores fases previas, con el estudio del tracto urinario, mediante las pruebas diagnósticas realizadas en cada una de las fases del estudio.

Posteriormente se procede a la eutanasia humanitaria de los animales para su valoración macroscópica postmortem y estudio anatomopatológico de la totalidad del sistema excretor desde los riñones hasta la vejiga de la orina, posibilitando la comprobación de los daños y la reorganización tisular de la zona tratada.

La eutanasia humanitaria se realiza por personal acreditado para esta actividad y mediante la administración endovenosa de cloruro potásico (1-2 mmol/Kg) cuando los animales permanecen anestesiados, siguiendo las directrices de *American Veterinary Medical Association Panel on Euthanasia*<sup>583</sup>.

El estudio anatomopatológico se realiza mediante un estudio ciego por parte del anatomopatólogo, que es siempre el mismo, con experiencia en la evaluación de muestras urinarias de la especie porcina, ya que trabaja con nuestro grupo de investigación desde hace más de un lustro. Se lleva cabo un estudio pormenorizado de la zona de emplazamiento del stent metálico donde se evalúan 6 parámetros

asignándoles valores donde (0 es ausencia de cambios, 1 cambios leves, 2 moderados y 3 cambios graves). Parámetros de estudio: Recubrimiento urotelial, inflamación mural, fibrosis de submucosa-lámina propia, fibrosis muscular, integridad de la capa muscular, alteraciones de la capa serosa. Para el estudio estructural de las muestras ureterales se emplean tres tipos de tinciones tisulares. La Hematoxilina-Eosina, como técnica de rutina para la visualización de la conformación y distribución de la celularidad. Tinción de PAS, tinción de inmunohistoquímica que tiñe de forma selectiva los componentes celulares y tisulares. La tinción de Van Gieson es el método más simple mediante tinción de diferenciar los depósitos de colágeno de otros tejidos conectivos.

Durante todo el proyecto, los animales serán revisados diariamente por el personal investigador de este estudio, junto con el personal del Servicio de Animalario del CCMIJU, para valorar los aspectos relacionados con el bienestar animal y las posibles contingencias derivadas del ensayo experimental.

El plan de contingencia relacionado con el protocolo experimental se lleva a cabo con el personal del CCMIJU acreditado en ciencias del animal de experimentación y con funciones de asesoramiento en bienestar animal y sanidad animal. Los animales descartados del ensayo por las diferentes situaciones que se han planteado serán destinados a otras actividades de investigación o formación del CCMIJU, de acuerdo al criterio del responsable del Servicio de animalario, el investigador principal y el investigador responsable del proyecto, cumpliendo así con la normativa europea al respecto. Concretamente, estos casos pueden suceder en los siguientes supuestos: se detectan alteraciones en la Fase I que puedan interferir en el estudio, que no se haya desarrollado una obstrucción ureteral a las tres semanas de la inducción del modelo de estenosis o que el animal de estudio desarrolle algún tipo de afección, no relacionada con el proyecto, que no le permite

completar el tiempo de seguimiento total del estudio con unas condiciones éticamente aceptables de calidad de vida.

Tras finalizar la fase experimental del estudio se procede al análisis e interpretación de los datos recogidos durante el ensayo. Las variables estudiadas quedan reflejadas en la **TABLA 8**. El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS 17.0 para Windows; Chicago, EEUU. Las variables urea sérica, creatinina sérica, diámetro ureteral, longitud de la estenosis y alteraciones histológicas en la pared ureteral se definen mediante la media  $\pm$  desviación estándar. Cuando estas variables se ajustan a una distribución normal se comparan usando un análisis de la varianza ANOVA; mientras el contraste de hipótesis entre variables no paramétricas se efectúa mediante la prueba *U de Mann-Whitney*. Por otra parte; las variables categóricas se expresan como porcentajes.

En este caso, la comparación entre los grupos, se efectúa mediante un análisis de homogeneidad, empleando la prueba *Odds ratio* cuando las proporciones observadas son extremas y la prueba *Chi-Cuadrado* cuando no lo son. La evolución de estas variables a lo largo de las fases del estudio se realiza empleando un test de *McNemar*. Además, la relación entre las variables infección e hiperplasia se establece mediante un contraste de independencia usando la prueba *Chi-Cuadrado*, empleando el coeficiente de *Spearman* para determinar correlación entre el grado de hiperplasia y la duración de la infección en el estudio.

Los resultados obtenidos de este trabajo se distribuyen en tres trabajos, que se muestran en los siguientes apartados de esta tesis doctoral (**TABLA 9**). Asimismo, la comparación entre las tres técnicas propuestas se muestran al final del presente manuscrito como resultados no publicados.

VARIABLES DE ESTUDIO
Tipo de tratamiento, de acuerdo al grupo de estudio
Urea y creatinina séricas
Presencia de reflujo vesicoureteral
Infección urinaria.
Peristaltismo ureteral en el segmento ureteral de estudio, determinado mediante UE y ELUS
Grado de hidronefrosis determinado mediante US, de acuerdo a la clasificación propuesta por la SFU
Diámetro del uréter a nivel de la articulación intervertebral L4-L5, determinado mediante UPGR
Longitud de la estenosis en la fase II, determinada mediante UPGR
Éxito en la disposición del stent metálico, Stent metálico o HMS
Hiperplasia urotelial en los extremos proximal y distal del stent metálico, mediante URS, ELUS y UPGR
Migración del stent metálico en la Fase III, Stent metálico o HMS
Valoración cuantitativa histológica de la zona de implantación de los stents ureterales
Éxito del tratamiento

**TABLA 8.** Variables de estudio.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA			
<b>1. New combined approach in metallic ureteral stenting to avoid urothelial hyperplasia.</b>			
GRUPO DE ESTUDIO	TÉCNICA	DENOMINACIÓN EN EL TRABAJO	FUNCIÓN DEL GRUPO
GRUPO A	Stent metálico + Catéter ureteral doble jota durante 3 semanas	Grupo I	Control
GRUPO B	Stent metálico + Endoureterotomía + Catéter ureteral doble jota durante 3 semanas	Grupo II	Estudio
<b>2. Evaluation in an animal model of a hybrid covered metallic stent: a new design.</b>			
GRUPO DE ESTUDIO	TÉCNICA	DENOMINACIÓN EN EL TRABAJO	FUNCIÓN DEL GRUPO
GRUPO C	Stent metálico	Grupo I	Control
GRUPO D	Nuevo diseño	Grupo II	Estudio
<b>3. Beneficial effects of preventive double-j stent placement in ureteral obstruction treatment with metal stents. A comparative animal model study.</b>			
GRUPO DE ESTUDIO	TÉCNICA	DENOMINACIÓN EN EL TRABAJO	FUNCIÓN DEL GRUPO
GRUPO A	Stent Metálico + Catéter ureteral doble jota durante 3 semanas	Grupo I	Control
GRUPO C	Stent metálico	Grupo II	Estudio

**TABLA 9.** Producción científica relacionada con la Tesis Doctoral.



- 1.** Soria F, Rioja LA, Morcillo E, Martín C, Pamplona M, Sánchez-Margallo FM. New combined approach in metallic ureteral stenting to avoid urothelial hyperplasia. *J Urol* 2011;185:1939-45.
- 2.** Soria F, Morcillo E, Pamplona M, Uson J, Sánchez-Margallo FM. Evaluation in an animal model of a hybrid covered metallic stent: a new design. *Urology* 2013;81:148-63.
- 3.** Morcillo E, Sánchez-Margallo FM, Usón J, Soria F. Beneficial effects of preventive double-j stent placement in ureteral obstruction treatment with metal stents. A comparative animal model study. *CVIR*; Under Review.



## New Combined Approach in Metallic Ureteral Stenting to Avoid Urothelial Hyperplasia: Study in Swine Model

Federico Soria,\* Luis Ángel Rioja, Esther Morcillo, Carolina Martín, Manuel Pamplona and Francisco M. Sánchez

From the Endoscopy Department (FS, EM, CM), Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Usón (FMS), Cáceres, Department of Urology, University of Zaragoza (LAR), Zaragoza and Urology Department, XII Octubre Hospital (MP), Madrid, Spain

**Purpose:** We assessed the therapeutic value of a new treatment option for ureteral strictures that may avoid urothelial hyperplasia, which is the main cause of metallic stent failure.

**Materials and Methods:** We used 24 pigs in this study. An experimental model of ureteral stricture was induced in all animals. Obstruction was confirmed by ultrasound and retrograde ureteropyelogram 6 weeks after model creation. The pigs were then randomly allocated to 2 experimental groups. Therapy involved placement of a 6 × 30 mm metallic ureteral covered stent in the ureteral stricture in group 1 and subsequent endoureterotomy at the ureteral segments adjacent to the 2 ends of the stent in group 2. A double pigtail stent was then deployed for 3 weeks. Completion studies 6 months after therapy included retrograde ureteropyelogram, endoluminal ultrasound and ureteroscopy to assess urothelial hyperplasia formation.

**Results:** At the end of the study evidence of urothelial hyperplasia was seen in 50% of the pigs in group 1 and in 29% in group 2. Four and 2 cases of cranial stent migration in groups 1 and 2, respectively, were seen at 6 months. Hyperplasia and renal involvement were statistically significantly different between the groups with more damage in group 1 than in group 2.

**Conclusions:** Hyperplasia was markedly reduced when ureteral peristalsis was inhibited by endoureterotomy at the area of interaction between the stent and the ureter.

**Key Words:** ureter; constriction, pathologic; stents; hyperplasia; swine

MINIMALLY invasive treatments such as percutaneous nephrostomy or double pigtail catheter insertion are widely used today for ureteral stricture. Traditionally double pigtail catheters are used as conservative management of malignant and benign ureteral strictures, especially in high risk and elderly patients who refuse or are not candidates for reconstructive surgery. The catheters are associated with potential complications, such as encrustation with the need to revise and change the catheter every 3

to 6 months, stone formation, pain, bleeding, irritative bladder symptoms, infection, vesicoureteral reflux and migration.<sup>1</sup> Lower urinary tract symptoms resulting from Double-J® catheter placement lead to decreased quality of life.<sup>2</sup> Percutaneous nephrostomy drainage rapidly corrects symptoms but decreases patient quality of life.<sup>3</sup> Thus, segmental stents, preferably metallic stents, were introduced to alleviate these discussed adverse effects, obviating the need for regular catheter exchange.<sup>1</sup>

### Abbreviations and Acronyms

DES = drug eluting stent  
EUS = endoluminal ultrasound  
IVP = excretory urography  
RUGP = retrograde ureteropyelography  
SFU = Society for Fetal Urology

Submitted for publication July 19, 2010.  
Study received institutional ethical committee for animal research approval.

Supported by the European Union, Ministerio de Sanidad y Consumo (Spain) (Fondo Europeo de Desarrollo Regional Support Grants PI071240 and PI042500).

\* Correspondence: Endourology-Endoscopy Department, Minimally Invasive Surgery Centre, Carretera N-521, Km. 41.8, C. P.10071, Cáceres, Spain (telephone: (34)927181032; FAX: (34)927181033; e-mail: fsoria@ccmijesususon.com).

0022-5347/11/1855-1939/0  
THE JOURNAL OF UROLOGY®  
© 2011 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION EDUCATION AND RESEARCH, INC.

Vol. 185, 1939-1945, May 2011  
Printed in U.S.A.  
DOI:10.1016/j.juro.2010.12.028

www.jurology.com | 1939

Metallic stents have been extensively used to manage malignant ureteral obstruction, ureteroileal anastomotic stricture and kidney transplantation.<sup>4</sup> Nevertheless, application of these stents in the ureter is associated with several complications, of which the most prominent are benign urothelial hyperplasia that grows through the stent struts, stent migration and encrustation.<sup>5</sup> The development of hyperplasia after metallic ureteral stenting was suggested to be mainly due to the interaction between the stent ends and the healthy peristaltic ureter.<sup>6</sup>

We assessed the therapeutic value of a new approach to ureteral strictures that may avoid urothelial hyperplasia after ureteral metallic stenting.

## MATERIALS AND METHODS

In this study we used 24 healthy female pigs weighing 35 to 40 kg. All procedures were performed using general anesthesia.

Ketorolac (1 mg/kg) was used for postoperative analgesia. The animals were kept under observation in the intensive care unit during 24 hours after each procedure and then returned to normal housing. Antibiotic coverage with enrofloxacin was administered postoperatively for 7 days.

The experimental protocol was approved by the institutional ethical committee for animal research. The study was done according to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the Institute of Laboratory Animals Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council. This study consisted of 3 consecutive phases.

### Phase 1—Ureteral Stricture Induction

After anesthesia induction a blood sample was harvested for serum urea and creatinine determination. Nephrosonogram of the 2 kidneys was done according to SFU guidelines.<sup>7</sup> IVP was performed to assess morphological and functional parameters. Subsequently cystoscopy was done and a urine sample was harvested for bacteriological culture. The right ureter was explored and RUPG was completed to measure internal ureteral diameter at the study zone 6 to 8 cm below the ureteropelvic junction. The left kidney and ureter served as controls. Cystogram was also performed to exclude vesicoureteral reflux, which may have affected study results.

Subsequently using the transurethral approach a 6Fr 12.5 MHz ClearView® EUS catheter was introduced to complete the ultrasound examination from pelvis to distal ureter, allowing imaging of the ureteral layers as well as determining the presence or absence of peristalsis.

After the urinary system was evaluated an experimental stricture was created in the right lumbar ureter, as previously described using modified Nakada technique.<sup>8</sup> A 5Fr intraureteral Glidecath® Cobra catheter was placed before stricture induction to avoid complete occlusion. Through a laparoscopic approach 360-degree window dissection was created around the ureter and the ureteral lumen was partially occluded with a 3-zero polyglycolic acid suture.<sup>8,9</sup> The cobra catheter was removed after the laparoscopic suture was completed.

### Phase 2—Ureteral Stricture

#### Diagnosis and Endourological Treatment

Six weeks after ureteral ligation, representing the time needed for the synthetic Safil® Quick absorbable suture to degrade, the animals were anesthetized, and blood and urine samples were obtained. The right kidney was subsequently evaluated by percutaneous ultrasound, IVP and EUS. RUPG was done to determine the exact length, internal ureteral diameter and morphology of the ureteral stricture.

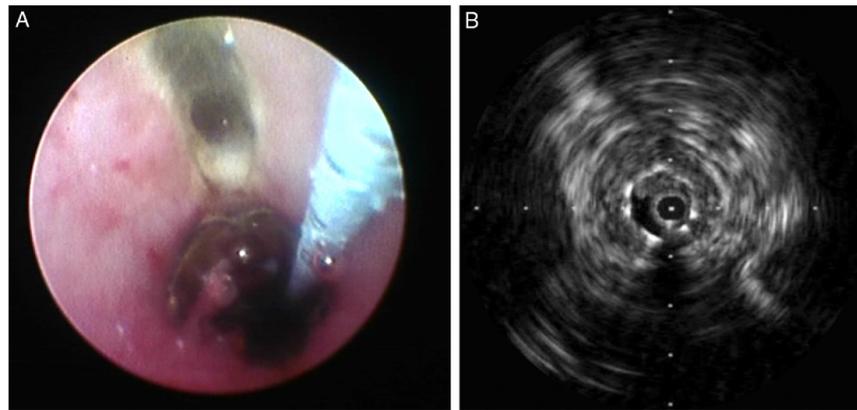
After these imaging studies confirmed obstructive uropathy retrograde treatment of the ureteral stricture was performed. The pigs were randomly distributed into 2 groups. Group 1 underwent placement of a 6 × 30 mm metallic ureteral self-expanding covered stent (Tecnostent, Medellín, Colombia). Group 2 received the same metallic ureteral self-expanding covered stent and underwent 1 cm full-thickness endoureterotomy at the healthy ureteral segments immediately adjacent to each end of the stent using a Greenwald cutting electrode (fig. 1, A). In each group the metallic stents were dilated at the end of the procedure with a balloon catheter to guarantee good expansion and anchorage.

RUPG was done to evaluate stent patency and assess ureteral stricture elimination. Fluoroscopic contrast studies showed improved functional drainage in all animals. Immediately afterward a 7Fr double pigtail ureteral stent was placed for 3 weeks in the 2 groups. The pigs recovered and were transferred to the intensive care unit.

### Phase 3—Followup and Necropsy Studies

Six months after ureteral stenting followup and clinical (blood and urinalysis) studies were done, as described in phases 1 and 2. Special emphasis was placed on detailed ureteroscopy, IVP, RUPG and EUS to assess urothelial hyperplasia at the 2 ends of the metallic stent. Using percutaneous nephrosonogram the degree of renal injury in each study group was evaluated and compared using the SFU classification.

After followup imaging was completed necropsy was done in all cases with the kidneys, ureters and bladder harvested en bloc. During the macroscopic study peri-ureteral fibrosis in the study area was evaluated. Metallic stents were removed before histopathological evaluation. Slices obtained from the healed ureteral segments at each end of the metallic stent were stained with hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff stain and van Gieson stain. Histopathological evaluations were done by the same pathologist, blinded to the animal group. A healing score was developed that included urothelial resurfacing, mural inflammation, lamina propria fibrosis, fibrosis in the muscular layer, muscle layer integrity and serosal alterations with these alterations assessed separately for each parameter.<sup>10</sup> Toward this end each parameter was graded independently on a semiquantitative scale of 0—no pathological changes to 3—highest pathological alteration in the ureteral architecture. The lower the score, the smaller the lesion. All categories were averaged for each ureteral segment to create a total relative histological score of 0 to 3.



**Figure 1.** A, endoureterotomy after metallic covered stent placement in group 2. B, EUS reveals urothelial hyperplasia in metallic stent proximal tip.

### Statistical Analysis

Experimental results are shown as the mean  $\pm$  SD. Ureteral diameter, stricture length, and serum urea and creatinine values underwent ANOVA analysis. Results of pathological score values underwent statistical analysis using ANOVA with the post hoc Tukey test. Significance was considered at 0.05. The Mann-Whitney U test was used to compare renal involvement and hyperplasia development rates between the 2 groups using SPSS® 15 for Windows®.

## RESULTS

### Phase 1

Internal ureteropelvic junction diameter measurements on RUPG revealed no significant differences between the groups (table 1). Neither morphological nor functional abnormalities were found before ureteral stricture model induction. On IVP contrast medium uptake and excretion were similar for treated and control kidneys in all pigs. EUS demonstrated normal ureteral layers with regular ureteral peristalsis. No study animal presented with urinary bacterial colonization or vesicoureteral reflux.

### Phase 2

After the time required for sutures to degrade fluoroscopy revealed a ureteral stricture in all study

animals (table 1). On percutaneous nephrosonogram SFU grade was I, II and III in 5, 11 and 8 pigs, respectively. No vesicoureteral reflux was seen at this phase of the study. Urine cultures were negative in all study animals. On RUPG the exact mean length of ureteral strictures was  $25.68 \pm 0.96$  mm in group 1 and  $26.02 \pm 1.06$  mm in group 2.

EUS showed that the ureteral layers in the stricture segment were compressed with a greatly decreased ureteral internal diameter and the EUS catheter completely occluding the lumen. EUS also revealed absent peristalsis in this ureteral stricture segment.

### Phase 3

Using the described diagnostic techniques we evaluated renal involvement, correct metallic stent positioning, ureteral stricture disappearance and urothelial hyperplasia. Table 2 summarizes study results.

All stents that remained at the deployment sites showed stricture resolution. No stent epithelialization was observed and only 1 stent in group 2 showed signs of mild encrustation. No ureteral stent had tissue ingrowth through the lining material into the ureteral lumen.

No ureteral peristalsis was noted in the segment adjacent to either end of the metallic stent in any study animal. EUS was useful to study the extent of the lesion and assess urothelial hyperplasia at the ends of the metallic stents (fig. 1, B). In pigs without hyperplasia the ureteral segments at the ends of the stents did not show significant differences compared with the ultrasound architecture of a healthy ureter except for a greater degree of fibrosis in the muscle and serosal layers, which was more evident in group 2. At 1 or 2 stent ends in pigs with hyperplasia urothelial hyperpla-

**Table 1.** Targeted ureteral segment internal diameter and stricture length

Ureter	Mean $\pm$ SD Group 1 (mm)	Mean $\pm$ SD Group 2 (mm)
Diameter:		
Phase 1	3.27 $\pm$ 0.68	4.13 $\pm$ 0.31
Phase 2	1.61 $\pm$ 0.47	1.92 $\pm$ 0.31
Stricture length	25.68 $\pm$ 0.96	26.02 $\pm$ 1.06

**Table 2. Results**

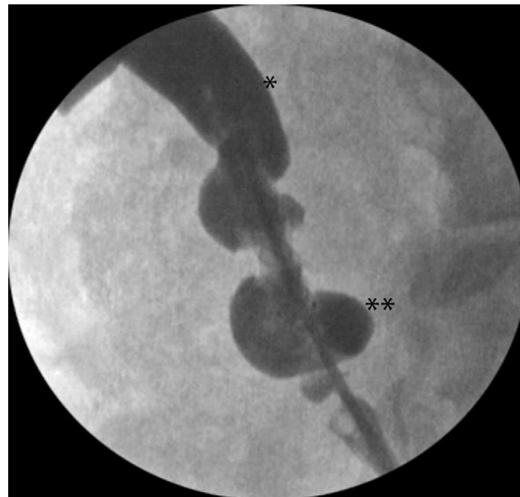
	No. Group 1	No. Group 2
Ureteral hyperplasia (stent end):	12 (50%)	12 (29%)
Proximal	5	2
Distal	7	4
Ureteral hyperplasia, no stent migration (stent end):*	8 (62.5%)	10 (30%)
Proximal	4	2
Distal	6	4
SFR hydronephrosis grade, no stent migration†	8	10
0	0	1
I	2	6
II	3	2
III	2	1
IV	1	0
Stent migration	4	2
Pos urine culture	4	4

\* p = 0.017.

† p = 0.039.

sia was observed, circumscribed only to the ureteral mucosal layer (table 2). Fibrosis was noted in the muscle, serosal and periureteral layers but this was more evident in group 2.

RUPG, EUS, ureteroscopy and macroscopic post-necropsy studies showed that 50% of the pigs in group 1 and 29% in group 2 had hyperplastic growth at the metallic stent ends (fig. 2). When animals presenting with stent migration were excluded from analysis, the final incidence was 62.5% and 30%, respectively. In terms of therapeutic success, defined as obstructive uropathy resolution, on percutaneous ultrasound, ureteroscopy, RUPG and IVP complete resolution was achieved in 50% of animals in group 1 and in 83% in group 2 (fig. 3).

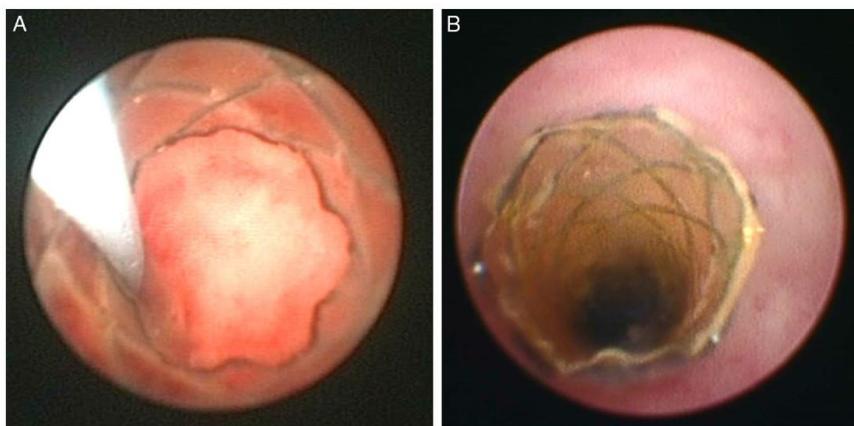


**Figure 3.** Fluoroscopic RUPG demonstrates 2 ureteral dilations (asterisks) in endoureterotomy segments in group 2.

Serum urea and creatinine did not show statistically significant differences between the study phases.

Macroscopic study showed differences between the 2 groups. Light to moderate retroperitoneal fibrosis was seen in the endoureterotomy area in all group 2 pigs, which fixed the ureter to the major psoas muscle. This fibrous reaction was also seen in 4 animals in group 1.

Microscopic study of the ureteral segments in contact with the stent ends in each group showed a thickened ureteral wall with abundant irregular



**Figure 2.** A, urothelial hyperplasia obstruction in group 1. B, ureteroscopy shows no evidence of urothelial hyperplasia in stent distal tip in group 2.

**Table 3.** Relative histological score at stent proximal and distal ends

	Group 1 Score		Group 2 Score	
	Proximal	Distal	Proximal	Distal
Urothelial resurfacing	2.75	2.75	2.25	2.66
Mural inflammation	2.16	2.33	2.08	2.25
Fibrosis:				
Lamina propria	2.58	2.66	2.58	2.25
Muscle layer	2.66	2.33	2.83	2.25
Muscle integrity	2.25	2.33	2.41	2.41
Serosal changes	2.83	2.91	2.91	2.91
Av	2.56	2.55	2.51	2.45

projections and a thickened urothelium with periodic acid-Schiff stain positive cytoplasmic vacuolization. The area adjacent to the proximal end showed some squamous metaplasia with collagen formation. Some focal loss of urothelium was also seen. A deep inflammatory reaction was observed in the submucosal lamina propria. The muscle layer showed loss of continuity with thick but short muscle bundles (hypertrophied), which were more evident in group 2. Fibrous tissue, which replaced the muscle layer, was evident between these bundles. The serosa was thickened and contained a greater density of fibrous tissue. No statistically significant differences in pathology score were found between the groups or between the proximal and distal ureteral segments adjacent to the stent ends (table 3 and fig. 4).

## DISCUSSION

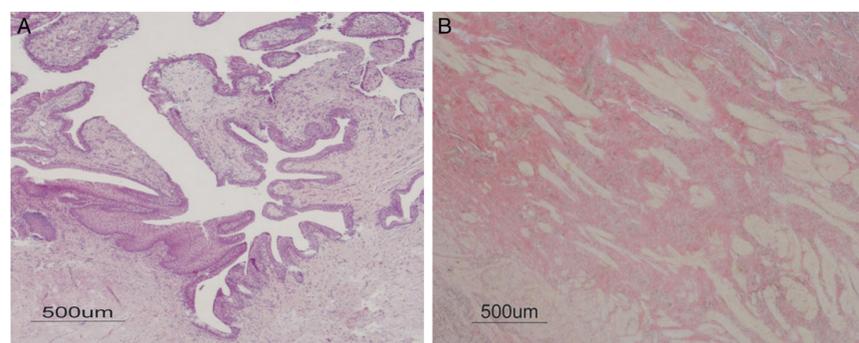
The traditional choice of procedure for ureteral stricture is open surgery. Endourological techniques ranging from balloon dilation to endoureterotomy with electrocautery, cold knife and laser have been

increasingly used in recent years to treat ureteral stricture with 55% to 85% success rates.<sup>6,9,11</sup> Factors indicating poor prognosis after endoureterotomy include stricture length greater than 2 cm, stricture site, ureteral lumen less than 1 mm, kidney function less than 25%, ischemic stricture and an association with radiation therapy.<sup>12</sup>

Another endourological technique is the placement of metallic stents, which do not have the mentioned limitations of endoureterotomy. Indications for metallic stenting included primary stenting for malignancy, failed conventional open and endourological techniques, palliation and significant comorbidity limiting repetitive stent changes.<sup>13</sup> It is possible to use metallic stents as the salvage approach to ureteral stricture.<sup>14</sup>

However, the use of metallic stents in the upper urinary tract is very limited due to their current adverse effects. Urothelial hyperplasia is a major problem associated with metallic stents in the ureter.<sup>15</sup> There are many theories to explain the cause of hyperplasia and the eventual obstructive uropathy.<sup>6</sup> Many groups attribute obstruction exclusively to the effect of the interaction between the radial force of the self-expanding stent and ureteral peristalsis without considering any relation to urothelial hyperplasia or intraluminal debris.<sup>16</sup> Others consider hyperplasia the result of the chronic irritative effect of the metallic stent, which affects the epithelium, lamina propria and muscular layer.<sup>3,6</sup> This action-reaction is more evident at the ureteral ends of the metallic stent. Peristaltic activity at this segment aggravates the irritative effect of the pressure exerted by the distal stent against the ureter and acts with each ureteral peristaltic wave.

Our principal objective was to establish whether inhibiting ureteral peristalsis at each stent end



**Figure 4.** A, papillary urothelial hyperplasia. B, disorganized muscle layer with moderately broken muscle bundles and fibrous tissue deposition in group 2.

would result in a decrease in or even the absence of urothelial hyperplasia. Full-thickness endoureterotomy was performed to alter peristalsis. This stimulated scarring through second intention healing and substitution of the muscle layer with collagen fibers in the incision area. This phenomenon was already noted in different animal studies in which a ureteral incision was made using an endourological approach. In 2 porcine studies in 30 animals with 7 to 15-week followup only 3 showed ureteral peristalsis in the incision area.<sup>9,10</sup> Histological findings in these 2 studies together with those in the study by Andreoni et al<sup>17</sup> showed that functional smooth muscle cells failed to bridge the incision defect completely with ruptured muscle fibers and increased collagen content. These findings coincide with another study in 1955 by Boyarsky and Duque, who observed that for the most part the regenerated ureter differed considerably from normal ureteral architecture.<sup>18</sup> Ureteral composition at the healed area showed a higher concentration of fibrous tissue than muscular tissue and muscle bundles that were identified were not arranged in orderly circular or longitudinal layers. Thus, alterations in the muscle layer and its replacement with collagen tissue impede the correct progress of the peristaltic wave in the affected ureteral segment.

Evaluation of the results in these experimental groups showed that at the end of the study statistically significant differences were seen in group 2 with stenting plus full-thickness endoureterotomy with respect to urothelial hyperplasia and the degree of renal involvement, demonstrating a better response for each parameter than in group 1.

When comparing our success rate in group 2 with that in other studies, it is necessary to clarify 2 important factors. 1) We describe the appearance of urothelial hyperplasia regardless of its degree. In contrast, clinical studies only describe the development of obstructive urothelial hyperplasia. 2) Post-stenting manipulation was not done in our study. This is rare in clinical studies, which show overall primary success rates of 52%, 29% and 46%, and secondary patency rates of 62.1%, 59% and 69%,<sup>19-21</sup> respectively, as well as in another series describing manipulation with an 83% secondary patency rate.<sup>22</sup>

Urothelial hyperplasia with or without a trumpet-like configuration around the stent edge is common after ureteral metallic stenting.<sup>22-23</sup> To date different solutions have been evaluated to decrease this problem, which limits the use of metallic stents in the upper urinary tract. Three principal solutions

have been proposed. The first proposal is to develop new prosthetic designs that differ from those used in the vascular system, such as the Memokath® 051. Studies show excellent results using these prostheses.<sup>24</sup> However, 2 of the latest studies published in 2010 described a high rate of subsequent manipulation to ensure ureteral patency.<sup>25,26</sup> The success rate was 46% after initial insertion but almost half of the patients had several complications after initial placement. After multiple manipulations this success rate increased to 77%.

Another solution proposed to decrease urothelial hyperplasia is use of DESs.<sup>27</sup> DESs minimize the restenosis rate after stenting the coronary vessels due to decreased inflammation and smooth muscle proliferation.<sup>28</sup> In an experimental comparative study Liatsikos et al achieved better results using these stents.<sup>28</sup> In this study compared to the standard metallic stent the paclitaxel-DES generated less inflammation and/or hyperplasia of surrounding tissues, thus, maintaining ureteral patency. Notably Liatsikos et al were the first to report the use of metal mesh DESs in the ureter.<sup>27</sup>

The oldest and most commonly used solution to decrease the appearance and effects of urothelial hyperplasia after metallic stenting is placement of a double pigtail catheter.<sup>5,22,29,30</sup> Some studies suggest that with temporary placement of a double pigtail stent to maintain ureteral patency the ureter could remain patent even after removing the double pigtail catheter.<sup>30</sup> This has not been substantiated in our study or clinical practice since obstructive urothelial hyperplasia has developed in each. Our study findings indicated no decrease in hyperplasia development in group 1, which had a 62.5% hyperplasia rate.

The proposed approach in this small experimental study provides better results than the current techniques to decrease the formation of urothelial hyperplasia in the upper urinary tract after metallic stenting.

## CONCLUSIONS

In this experimental setting hyperplasia was markedly reduced when ureteral peristalsis was inhibited by endoureterotomy at the area of interaction between the stent and the healthy ureter. Nevertheless, more animal and human trials are needed to validate this conclusion.

## ACKNOWLEDGMENT

Verónica Crisóstomo assisted with translation.

## REFERENCES

1. Papatsoris A and Buchholz N: A novel thermo-expandable ureteral metal stent for the minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol* 2010, **24**: 487.
2. Duvdevani M, Chew BH and Denstedt JD: Minimizing symptoms in patients with ureteric stents. *Curr Opin Urol* 2006, **16**: 77.
3. Aravantinos E, Anagnostou T, Karantzis AD et al: Percutaneous nephrostomy in patients with tumours of advanced stage: treatment dilemmas and impact clinical course and quality of life. *J Endourol* 2007, **21**: 1297.
4. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC et al: Metal stents in the urinary tract. *Eur Urol* 2007, **5**: 77.
5. Hekimoglu B, Men S, Pinar A et al: Urothelial hyperplasia complicating use of metal stents in malignant ureteral obstruction. *Eur Radiol* 1996, **6**: 675.
6. Soría F, Sun F, Durán E et al: Metallic ureteral stents versus endoureterotomy as a therapeutic approach for experimental ureteral stricture. *J Vasc Interv Radiol* 2005, **16**: 521.
7. Fernbach SK, Maizels M and Conway JJ: Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society of Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993, **23**: 478.
8. Nakada SY, Soble JJ, Gardner SM et al: Comparison of Acucise endopyelotomy and endoballoon rupture for management of secondary proximal ureteral stricture in the porcine model. *J Endourol* 1996, **10**: 311.
9. Soría F, Rioja LA, Blas M et al: Endourologic treatment of ureteral strictures. *Exp Comp Study Actas Urol Esp* 2005, **29**: 295.
10. Soría F, Delgado IM, Rioja LA et al: Reliability and validity of endoluminal sonography in a porcine model of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2008, **22**: 133.
11. Hafez KS and Wolf JS: Update on minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol* 2003, **17**: 453.
12. Wolf JS Jr, Elashy OM and Clayman RV: Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997, **158**: 759.
13. Agrawal S, Brown CT, Bellamy EA et al: The thermo-expandable metallic ureteric stent: an 11 year follow up. *BJU Int* 2008, **103**: 372.
14. Erdogru T, Kutlu O, Koksai T et al: Endoscopic treatment of ureteric strictures: Acucise, cold-knife endoureterotomy and wall stents as a salvage approach. *Urol Int* 2005, **74**: 140.
15. Liatsikos E, Kalidonis P, Stolzenburg JU et al: Ureteral stents: past, present and future. *Expert Rev Med Devices* 2009, **6**: 313.
16. Desgrandchamps F, Tuchschild Y, Cochand-Priollet B et al: Experimental study of Wallstent self-expandable metal stent in ureteral implantation. *J Endourol* 1995, **9**: 477.
17. Andreoni CR, Lin HK, Clwony E et al: Comprehensive evaluation of ureteral healing after electrosurgical endopyelotomy in a porcine model: original report and review of the literature. *J Urol* 2004, **171**: 859.
18. Boyarsky S and Duque O: Ureteral regeneration in dogs: an experimental study basing on the Davis intubated ureterotomy. *J Urol* 1955, **73**: 53.
19. Tekin MI, Aytelken C, Aygun C et al: Covered metallic ureteral stent in the management of malignant ureteral obstruction: preliminary results. *Urology* 2001, **58**: 919.
20. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K et al: Ureteral metal stents: 10 year experience with malignant ureteral obstruction treatment. *J Urol* 2009, **182**: 2613.
21. Li X, He Z, Yuan J et al: Long-term results of permanent metallic stent implantation in the treatment of benign upper urinary tract occlusion. *Int J Urol* 2007, **14**: 693.
22. Burgos FJ, Gomez V, Carrera C et al: Treatment of ureteral obstruction with auto-expandable metallic endoprosthesis. *Arch Esp Urol* 1999, **52**: 363.
23. Pauer W and Eckerstorfer GM: Use of self-expanding permanent endoluminal stents for benign ureteral strictures: mid-term results. *J Urol* 1999, **162**: 319.
24. Kulkarni RP and Bellamy EA: A new thermo-expandable shape-memory nickel-titanium alloy stent for the management of ureteric strictures. *BJU* 1998, **83**: 755.
25. Ganatra AM and Loughlin KR: The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *J Urol* 2005, **174**: 2125.
26. Papadopoulos GI, Middala S, Srirangam S et al: Use of Memokath 051 metallic stent in the management of ureteral strictures: a single-center experience. *Urol Int* 2010, **84**: 296.
27. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC et al: Application of paclitaxel-eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. *Eur Urol* 2007, **51**: 217.
28. Grube E and Buellesfeld L: Paclitaxel-eluting stents: current clinical experience. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004, **4**: 355.
29. Liatsikos EN, Kagadis GC, Barbalias GA et al: Ureteral metal stents: a tale or a tool? *J Endourol* 2005, **19**: 934.
30. Chung HH, Lee SH, Cho SB et al: Comparison of a new polytetrafluoroethylene-covered metallic stent to a noncovered stent in canine ureters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008, **31**: 619.



## Technology and Engineering

# Evaluation in an Animal Model of a Hybrid Covered Metallic Ureteral Stent: A New Design

Federico Soria, Esther Morcillo, Manuel Pamplona, Jesus Uson, and Francisco M. Sanchez-Margallo

<b>OBJECTIVE</b>	To evaluate a new design for a hybrid, dynamic, metallic ureteral stent that might avoid the formation of urothelial hyperplasia after ureteral metallic stenting in an experimental study.
<b>MATERIALS AND METHODS</b>	A total of 30 healthy female pigs were included in the present study, and an experimental obstructive uropathy in the right lumbar ureter was created in each pig. Obstruction was confirmed using percutaneous ultrasonography and retrograde ureteral pyelography and endoluminal ultrasonography 6 weeks after obstructive uropathy model creation. Then, the pigs were randomly distributed into 2 groups. Group 1 underwent standard metallic ureteral self-expanding internally covered stent deployment. Group 2 received a new hybrid metallic ureteral self-expanding internally covered stent. The follow-up period was 6 months.
<b>RESULTS</b>	The hybrid metallic ureteral self-expanding internally covered stent group had a lower rate of urothelial hyperplasia (21% vs 70%), reduced stent migration (6.6% vs 33.3%), and a greater success rate after 6 months of follow-up (86.6% vs 47%) compared with the standard metallic ureteral self-expanding internally covered stent deployment group, with statically significant differences between the 2 groups.
<b>CONCLUSION</b>	Our experimental results have indicated that the use of the hybrid metallic ureteral self-expanding internally covered stent in ureteral strictures is feasible, safe, and effective and reduces the formation of urothelial hyperplasia without secondary interventions to maintain ureteral patency. UROLOGY 81: 458–463, 2013. © 2013 Elsevier Inc.

The application of self-expanding metallic stents is of great clinical importance in the treatment of vascular and biliary injuries, and their use has been proposed in the management of ureteral obstruction. However, the good results that have been demonstrated in the biliary and vascular systems have not been seen when using metallic stents in the ureter.<sup>1</sup> In the first studies, it was common to find suggestions related to the limited use of metallic stents in the ureter owing to the appearance of urothelial hyperplasia, migration, and encrustation.<sup>2</sup>

The low level of acceptance in the urologic community has largely been because of the numerous studies that have shown the clear complications associated with these prostheses. These complications include migration, stone

encrustation, and obstruction due to urothelial hyperplasia.<sup>3,4</sup> However, the potential clinical uses could improve current endourologic approaches and avoid the known adverse effects related to the use of double-J stents or the effects of percutaneous nephrostomy.<sup>5</sup>

The development of hyperplasia after metallic ureteral stenting has been suggested to be mainly due to the interaction between the stent ends and the healthy peristaltic ureter.<sup>6</sup>

The aim of the present experimental study was to evaluate a new design for a hybrid dynamic metallic ureteral stent that might avoid the formation of urothelial hyperplasia after ureteral metallic stenting.

## MATERIAL AND METHODS

### Pigs

A total of 30 female pigs were included in the present experiment (weight 35–45 kg). The animal care committee at our institution approved the experimental protocol. The present study consisted of 3 phases.

### Phase 1

In the first phase, all the pigs underwent the same protocol. First, a blood sample was extracted to monitor the blood and

**Financial Disclosure:** The authors declare that they have no relevant financial interests.

**Funding Support:** This work was funded by the European Union, Ministerio de Sanidad, Spain (Feder support PI071240 and PI10/00475).

From the Department of Endoscopy, Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Uson, Cáceres, Spain; Department of Urology, 12 Octubre Hospital, Madrid, Spain; and Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Uson, Cáceres, Spain

Reprint requests: Federico Soria, Ph.D., Department of Endoscopy, Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Uson, Carretera N-521, Km 41.8, Cáceres CP 10071 Spain. E-mail: fsoria@ocmijesususson.com

Submitted: July 18, 2012, accepted (with revisions): October 17, 2012

458 © 2013 Elsevier Inc.  
All Rights Reserved

0090-4295/12/\$36.00  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolgy.2012.10.028>

biochemical parameters. Second, a nephrosonographic evaluation was performed of both kidneys (Society of Fetal Urology classification).<sup>7</sup> Third, a urine sample was harvested for bacteriologic culture. Next, excretory urography and retrograde ureteropyelography were performed in the right ureter to assess the morphologic and functional parameters. The left kidney and ureter were used as controls. Ureteroscopy was also performed. Finally, we introduced a 6F, 20-MHz, endoluminal-ultrasound (EUS) catheter (ClearView, Boston Scientific, Boston, MA). This allowed us to study the ureteral layers and determine the presence or absence of ureteral peristalsis.

Once the urinary system was evaluated, an experimental stricture in the right lumbar ureter was created, as previously described by Nakada et al.<sup>8</sup> The ureter and ureteral lumen were partially occluded using a laparoscopic approach with an absorbable 3-0 polyglycolic acid suture.<sup>8</sup> A 5F intraureteral Cobra catheter (Radiofocus Optitorque, General Medical Columbia SA Headquarters, Bogotá, Columbia) was placed before stricture creation to avoid complete occlusion. The catheter was removed after the laparoscopic ligature was finished. Ligation of the ureter was checked by injection of diluted iodinated contrast.

### Phase 2

The second phase began 6 weeks after the first phase had started, and it included the same diagnostic techniques described for the first phase.

Once the imaging studies confirmed the existence of obstructive uropathy, the pigs were randomly distributed into 2 groups. Group 1 underwent standard metallic ureteral self-expanding internally covered stent placement (6 mm internal diameter [ID] and 30 mm long; Tecnostent, Medellín, Colombia). The pigs in group 2 received a new hybrid metallic ureteral self-expanding internally covered stent (HMS; patent no. U200900357; 6 mm ID and 40 mm long). This new design for a dynamic ureteral stent consists of a 30-mm-long central body (tubular covered metal mesh). At both ends of this central body, 5-mm-long tubular segments of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) are incorporated. This material does not contain metal mesh and is inert, flexible, antiadherent, nonallergenic, and flexible, with enough elasticity to be plastically deformable. These qualities allow for the creation of a stent-ureter interface that does not impede ureteral peristalsis in the zone of interaction and does not induce the formation of a lesion between the ends of the stent and the healthy, peristaltic ureter.

In both groups, the metallic stents were dilated at the end of placement with a balloon catheter to guarantee good expansion and anchorage (balloon inflated diameter 6 mm, rated burst pressure  $\leq 12$  atm). In the present experimental study, we never dilated the stricture before the release of the ureteral stent to ensure proper anchoring.

### Phase 3

The third phase began 6 months after the ureteral stenting. The pigs underwent the same studies that were performed in the earlier phases.

Once the follow-up imaging studies were completed, necropsy was performed for all pigs, harvesting the kidneys, ureters, and bladder en bloc. The metallic stents were removed before the histopathologic evaluation, and slices were obtained from the healed ureteral segments at both ends of the metallic stent and stained with hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff, and van

Gieson stains. A healing score was developed, assessing the alterations separately in each parameter (urothelial resurfacing, mural inflammation, lamina propria fibrosis, fibrosis in the muscular layer, muscle layer integrity, and serosal alterations). A normal appearance with light microscopy of the ureteral wall was graded as 0, and severe alterations in the ureteral architecture were graded as 3.

### Statistical Analysis

The experimental results are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation. Differences in the ureteral stricture length and serum urea and creatinine values were analyzed using analysis of variance. Differences in the pathologic scores were analyzed using analysis of variance with a post hoc Tukey test. The Mann-Whitney *U* test was used to compare the renal involvement and hyperplasia development rates between the 2 groups, and the odds ratio test was used to compare stent migration and positive urine culture findings between the 2 groups.

## RESULTS

### Phase 1

In the first phase, none of the pigs presented with morphologic alterations to their urinary system, vesicoureteral reflux, or positive urine culture findings. The serum urea and creatinine values were within the normal levels for pigs.

### Phase 2

All the pigs in the study showed ultrasound and fluoroscopic signs of obstruction of the upper urinary tract. No vesicoureteral reflux cases were seen in the first phase of the study. The urine cultures were negative in all study pigs. The exact length of the ureteral strictures was  $22.43 \pm 1.11$  mm in group 1 and  $26.36 \pm 1.44$  mm in group 2. The real-time fluoroscopic medium contrast studies and EUS revealed no evidence of ureteral peristalsis in the area of ureteral stricture for any pig. The technical success rate of stent insertion was 100%.

### Phase 3

Using the aforementioned diagnostic techniques, we evaluated renal involvement, correct positioning of the metallic stents, the disappearance of ureteral stricture, and the presence of urothelial hyperplasia (Table 1 and Fig. 1).

Statistically significant differences were found (odds ratio,  $P < .05$ ) in the incidence of stent migration (5 in group 1 and 1 in group 2). Complete occlusion of the ureteral stent only occurred in 4 pigs in group 1. After the study, significant differences were found between the 2 groups in the degree of hydronephrosis ( $P = .017$ ).

Statistically significant differences were observed in the microbiologic study of urine in the final follow-up examination (odds ratio,  $P < .05$ ), with 6 pigs with positive urine culture in group 1 and 4 in group 2 (*Escherichia coli*, enterobacteria). The serum urea and creatinine levels did not present with statistically significant differences between the phases.

**Table 1.** Incidence of urothelial hyperplasia and other factors

	Group 1 (n = 15)		Group 2 (n = 15)		P Value
	Urothelial Hyperplasia at Proximal Tip	Urothelial Hyperplasia at Distal Tip	Urothelial Hyperplasia at Proximal Tip	Urothelial Hyperplasia at Distal Tip	
All pigs	11/15	5/15	4/15	2/15	.011
Percentage of urothelial hyperplasia	53		20		
Pigs without stent migration	9/10	5/10	4/14	2/14	.003
Percentage of urothelial hyperplasia	70		21		.058
Hydronephrosis	n = 10		n = 14		.017
SFU grade*					
0	0		6		
I	2		2		
II	4		4		
III	3		2		
IV	1		0		
Stent migration	5		1		.05
Positive urine culture	6		4		.05

SFU, Society of Fetal Urology.

\* After exclusion of pigs with stent migration.



**Figure 1.** Fluoroscopic retrograde ureteropyelography in group 2 (hybrid metallic ureteral self-expanding internally covered stent) after 6 months of stent deployment.



**Figure 2.** Specimen from necropsy study showing open ureter from group 2 with lack urothelial hyperplasia in proximal (asterisk) and distal (double asterisks) stent tips.

EUS was performed to assess the degree of urothelial hyperplasia at the ends of the stents and the changes throughout the study regarding the architecture of the ureteral wall in the studied area. In most pigs, an increase in hyper-echogenicity was observed in the muscle and serosal layers.

After retrograde ureteropyelography, ureteroscopy, EUS, and macroscopic necropsy studies showed that 53% of the pigs in group 1 and 20% of those in group 2 presented with some degree of hyperplastic growth at the metallic stent ends. Statistically significant differences between the 2 groups were observed in the measurements

at the proximal end ( $P = .011$ ) but not at the distal end. If the pigs presenting with ureteral stent migration were excluded from the hyperplastic growth analysis, the final incidence in groups 1 and 2 was 70% and 21%, respectively. In these circumstances, statistically significant differences between the 2 groups were found for measurements at both the proximal ( $P = .003$ ) and the distal ( $P = .058$ ) end (Fig. 2).

Independently of the appearance of hyperplastic growth, the rate of therapeutic success was also determined. The study was performed 6 months after the deployment of the metallic stents, using ultrasonography, ureteroscopy, retrograde ureteropyelography, and excretory urography. The percentage of success or improvement after treatment was 47% in group 1 and 86.6% in group 2.

The pigs did not differ at the macroscopic level during necropsy, showing light to moderate retroperitoneal fibrosis in the area of ureteral stent deployment. Optical microscopy studies of the ureteral segments adjacent to the metallic stent revealed a thickening of the ureteral wall in both groups, with mucosa that presented with polypoid projections in the pigs with urothelial hyperplasia, a more frequent phenomenon in group 1. The urothelium was present in all the pigs, but small foci were also present in both groups where the urothelium was absent, especially in group 1.

**Table 2.** Relative histologic score

Group	Urothelial Resurfacing	Mural Inflammation	Lamina Propria Fibrosis	Fibrosis in Muscular Layer	Integrity of Musculature	Serosal Alterations	Score (0-3)	Total
Group 1								2.60*
A	2.84	2.37	2.55	2.67	2.74	2.87	2.67 <sup>†</sup>	
B	2.60	2.44	2.33	2.63	2.47	2.80	2.54	
Group 2								2.46
A	1.87	2.42	2.47	2.67	2.60	2.87	2.48	
B	2.20	1.93	2.70	2.60	2.53	2.73	2.44	

Group A, ureteral segment in proximal tip; group B, ureteral segment in distal tip.  
 Score: 0, no histopathologic changes to 3, worst effect in histopathologic architecture.  
 \*  $P = .013$  (group 1 vs group 2).  
<sup>†</sup>  $P = .01$  (group 1, A vs B).

We found statistically significant differences between groups when comparing the relative histologic scores ( $P = .01$ ). Differences were also found when comparing the results from the relative histologic score between the proximal and distal ends (intergroup and intragroup; Table 2).

**COMMENT**

Ureteral metallic stents represent a minimally invasive tool to preserve the drainage of the renal pelvis whenever ureteral patency is at risk of becoming obstructed because of extrinsic or intrinsic etiologies.<sup>9</sup> Patients in whom standard techniques have been tried and failed and those who wish to avoid complex open reconstruction are ideal candidates.<sup>10,11</sup> Urothelial hyperplasia of the stent lumen has been the principal problem after the insertion of a metal stent mesh in the ureter.<sup>3</sup> Urothelial hyperplasia is the result of the chronic irritative effect of the metallic stent, which affects the urothelium, lamina propria, and muscular layer. This action–reaction is related to the ureteral peristalsis activity and is more evident at the ureteral ends of the metallic covered stents.<sup>6</sup>

The initial clinical experience with the metal stent was not encouraging. To reduce the appearance of urothelial hyperplasia and to improve success after implantation with metallic stents in the ureter, various solutions have been proposed, including new designs,<sup>12,13</sup> drug-eluting stents,<sup>14,15</sup> and coadjuvant techniques that reduce the pathogenesis of the hyperplasia.<sup>16</sup>

The goal of the present study was to evaluate a new metallic hybrid ureteral stent designed so that it would not interfere in the peristaltic activity at the ends of the stent, considered to be the main cause of the appearance of urothelial hyperplasia after the placement of metallic stents in the upper urinary tract. The new stent combines the central body with a metallic tubular mesh of nitinol covered internally with polyurethane. Both ends have a tubular section of ePTFE free of metallic mesh. This section of ePTFE allows for a smooth transition between the central metallic body and the healthy ureter, avoiding the irritating action of the metallic mesh on the urothelium that occurs with each peristaltic wave, because the section of ePTFE adapts itself to ureteral peristalsis. This protects the area of interaction between the metallic stent

and the ureter. In our study, the ureteral lumen was not occluded in any case.

The results of the present study have shown that the new stent design causes  $\leq 43\%$  less urothelial hyperplasia than the standard covered stent; moreover, the urothelial hyperplasia that did develop was nonobstructive, with fewer histologic repercussions in the proximal or distal end of the ureteral wall. Comparing the success of both metallic stents in resolving experimental obstructive uropathy, we found a difference of almost 40% in favor of group 2.

We believe that 1 of the most common errors that have been made in metallic ureteral stenting is the use of vascular stents, the design of which is not appropriate for the urinary tract. The function of the ureter differs completely from that of the blood vessels, because it carries urine and displays specific peristalsis. Furthermore, the ureter is located in the retroperitoneal space with motility. This might have been the main cause of the disappointing results achieved with the use of metallic stents in the upper urinary tract.

The development of metallic stents specific for the ureter, such as those presented in our study or the Memokath (Pnn Medical A/S, Kvistgaard, Denmark), Resonance (Cook, Limerick, Ireland), or Allium (Allium, Hedera, Israel) ureteral stents, represents the first attempt to develop stents specifically for the upper urinary tract.

The Memokath 051 stent (Pnn Medical A/S) is a thermoexpandable shape-memory stent composed of a nickel-titanium alloy, with a bell-shaped anchoring segment at both ends. Although changes have been made in its design since its appearance in 1999,<sup>17</sup> it continues to have 2 principal problems. First, it has a high rate of migration, which, in recent studies and with the largest number of patients, has varied from 18% to 21%.<sup>5,18</sup> The other complication associated with this stent design is the post-stenting manipulation needed owing to the dislodgement of the stent, which occurred in 12%-50% of the studies published in the past 7 years (Table 3, Supplementary Table).<sup>5,18-22</sup>

Compared with the HMS, the Memokath has had a greater rate of migration (23% vs 3.5%) and requires post-stenting manipulation in an average of 23.2% of cases to maintain correct drainage. Furthermore, the percentage of success was similar for both stents designed for the ureter, although if one compares the average values, the HMS achieved superior results (86.6% vs 81%

dislodgement), without the need for post-stenting manipulation. It is important to emphasize that the follow-up period for the clinical studies has been, at a minimum, 2 times that of the present experimental study, and the clinical studies included a combination of malignant and benign ureteral obstruction.

Another ureter-specific design is the Allium URS metal-covered stent (Allium), which is a self-expanding large-caliber stent. The first multicenter study presented, with a total of 49 stents, good results at 17 months of follow-up, with a low rate of migration (14%) attributable to the stent's design.<sup>23</sup> More studies are needed to evaluate the success of the Allium stent. The use of the Allium stent has been limited because this stent is best used for proximal or distal strictures, unlike the HMS, which can be used anywhere in the ureter.

The last stent design for the ureter is the Resonance stent (Cook Medical, Limerick, Ireland). It is a spirally coiled metal catheter that was created to provide long-term drainage in the case of upper urinary tract obstruction. However, according to a recent study by Liatsikos et al,<sup>12</sup> the Resonance stent could be a solution for temporary ureteral stenting of malignant extrinsic obstructions but most likely not for benign intrinsic obstructions. The adverse factors related to Resonance stents include that the percentage of success in placement is not 100%.<sup>24</sup> Furthermore, because it is a double pigtail ureteral catheter, it results in complications relating to infection, dysuria, migration, hematuria, and irritative voiding symptoms, such as observed in the plastic double pigtail ureteral stents. In recent studies, these complications led to the removal of these stents in  $\leq 41\%$  of patients.<sup>25</sup>

Compared with the current designs for ureteral stents, the HMS meets the criteria described by Liatsikos et al,<sup>3</sup> according to which the ideal metallic stent should be radiopaque and of low cost with long-term patency and resistance to encrustation, infection, and migration.

The future of metallic ureteral stents<sup>26</sup> relies on new dynamic designs that allow for adaptation to peristalsis. These include the drug-eluting metal stents (with paclitaxel and zotarolimus),<sup>14,15</sup> which reduce the formation of hyperplasia, and biocovered stents, which are stents covered with autologous membranous tissue developed by applying a novel concept based on in vivo tissue engineering.<sup>27</sup>

## CONCLUSION

Our experimental results have shown that the use of HMS in obstructive uropathy is feasible, safe, and effective and reduces the formation of urothelial hyperplasia without secondary interventions to maintain ureteral patency.

**Acknowledgment.** To the anesthesiology department and animal housing service staff and surgical assistants of the Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Usón (Cáceres, Spain) for their important help with this project, with special gratefulness to Fernanda Carrizosa for her bibliographical support.

## References

- Hafez KS, Wolf JS Jr. Update on minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol.* 2003;17:453-464.
- Hekimoğlu B, Men S, Pinar A, et al. Urothelial hyperplasia complicating use of metal stents in malignant ureteral obstruction. *Eur Radiol.* 1996;6:675-681.
- Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC, et al. Metal stents in the urinary tract: metal stents in the urinary tract. *Eur Urol.* 2007;5:77-88.
- Li X, He Z, Yuan J, et al. Long-term results of permanent metallic stent implantation in the treatment of benign upper urinary tract occlusion. *Int J Urol.* 2007;14:693-698.
- Papatsoris AG, Buchholz N. A novel thermo-expandable ureteral metal stent for the minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol.* 2010;24:487-491.
- Soria F, Sun F, Duran E, et al. Metallic ureteral stents versus endoureterotomy as a therapeutic approach for experimental ureteral stricture. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:521-529.
- Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society of Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23:478-480.
- Nakada SY, Soble JJ, Gardner SM, et al. Comparison of Acucise endopyelotomy and endoballoon rupture for management of secondary proximal ureteral stricture in the porcine model. *J Endourol.* 1996;10:311-318.
- Al Aown A, Iason K, Panagiotis K, et al. Clinical experience with ureteral metal stents. *Indian J Urol.* 2010;26:474-479.
- Masood J, Papatsoris A, Buchholz N. Dual expansion nickel-titanium alloy metal ureteric stent: novel use of a metallic stent to bridge the ureter in the minimally invasive management of complex ureteric and pelviureteric junction strictures. *Urol Int.* 2010;84:477-478.
- Burgos FJ, Bueno G, González R, et al. Endourologic implants to treat complex ureteral stenosis after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:2427-2429.
- Liatsikos E, Kallidonis P, Kyriazis I, et al. Ureteral obstruction: is the full metallic double-pigtail stent the way to go? *Eur Urol.* 2010;57:480-486.
- Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Ureteral metal stents: 10-year experience with malignant ureteral obstruction treatment. *J Urol.* 2009;182:2613-2617.
- Kallidonis P, Kitrou P, Karnabatidis D, et al. Evaluation of zotarolimus-eluting metal stent in animal ureters. *J Endourol.* 2011;25:1661-1667.
- Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC, et al. Application of paclitaxel-eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. *Eur Urol.* 2007;51:217-223.
- Soria F, Rioja LA, Morcillo E, et al. New combined approach in metallic ureteral stenting to avoid urothelial hyperplasia: study in swine model. *J Urol.* 2011;185:1939-1945.
- Kulkarni RP, Bellamy EA. A new thermo-expandable shape-memory nickel-titanium alloy stent for the management of ureteric strictures. *BJU Int.* 1999;83:755-759.
- Agrawal S, Brown CT, Bellamy EA, et al. The thermo-expandable metallic ureteric stent: an 11-year follow-up. *BJU Int.* 2009;103:372-376.
- Papadopoulos GI, Middela S, Sriirangam SJ, et al. Use of Memokath 051 metallic stent in the management of ureteral strictures: a single-center experience. *Urol Int.* 2010;84:286-291.
- Klarskov P, Nordling J, Nielsen JB. Experience with Memokath 051 ureteral stent. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39:169-172.
- Bonniol R, Meria P, Safsaf A, et al. The thermoformable spiral metallic stents in the treatment of localized ureteral stenosis: an alternative to JJ stent? Prospective multicenter study. *Prog Urol.* 2011;21:397-404.
- Zaman F, Poullis C, Bach C, et al. Use of a segmental thermoexpandable metal alloy stent in the management of malignant ureteric obstructions: a single centre experience in the UK. *Urol Int.* 2011;87:405-410.

23. Mozkowitz B, Halachmi S, Nativ O. A new self-expanding, large caliber Allium ureteral stent (URS): results of multicenter experience. *J Endourol.* 2012;26:1523-1527.
24. Wang HJ, Lee TY, Luo HL, et al. Application of resonance metallic stents for ureteral obstruction. *BJU Int.* 2011;108:428-432.
25. Modi AP, Ritch CR, Arend D, et al. Multicenter experience with metallic ureteral stents for malignant and chronic benign ureteral obstruction. *J Endourol.* 2010;24:1189-1193.
26. Liatsikos E, Kallidonis P, Stolzenburg JU, et al. Ureteral stents: past, present and future. *Expert Rev Med Devices.* 2009;6:313-324.
27. Nakayama Y, Zhou YM, Ishibashi-Ueda H. Development of in vivo tissue-engineered autologous tissue-covered stents (biocovered stents). *J Artif Organs.* 2007;10:171-176.

#### APPENDIX

##### SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.j.urology.2012.10.028>.

CardioVascular and Interventional Radiology



**BENEFICIAL EFFECTS OF PREVENTIVE DOUBLE-J STENT PLACEMENT IN URETERAL OBSTRUCTION TREATMENT WITH METAL STENTS. A COMPARATIVE ANIMAL MODEL STUDY.**

Journal:	<i>CardioVascular &amp; Interventional Radiology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Laboratory Investigation
Key Words/Specialty:	Endourology < SUB-SPECIALTY/TECHNIQUE, Urinary Tract < ORGAN, Obstruction < DISEASE, Stenting/ Stent graft/Drug Eluting Stents < SUB-SPECIALTY/TECHNIQUE

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Review

Support@ScholarOne.com

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**ABSTRACT**

**Purpose.**

The purpose of this experimental study is to assess the additive effects of temporarily JJ stent placement together with metal stents (MS) in obstructive uropathy treatment in order to reduce urothelial hiperplasia formation.

**Material and Methods.**

Twenty-four pigs were included, and an experimental obstructive uropathy was created. Six weeks after obstructive uropathy model creation. Obstruction was confirmed using ultrasonography, ureteropyelography and endoluminal ultrasound. Afterwards, animals were randomly distributed into 2 groups. Group I underwent covered MS stent placement and JJ ureteral stenting for 3 weeks. Animals in Group II received the same MS without simultaneous JJ stenting. The follow up was at 3 weeks and at 6 months. Once the follow up imaging studies were completed, necropsies were carried out in all cases.

**Results.**

No significant differences were appreciated between the groups regarding of urothelial hyperplasia onset, although the largest number of animals affected was in Group-I. Whereas, Group-II showed a significantly higher degree of obstruction severity due to hyperplasia. The migration rate in both groups was 33.3% at the end of the study. Significant differences were shown on animals showing urinary infection and hyperplasia against those with hyperplasia but no infection. There was a high rate of Spearman correlation between UTI and the obstructive urothelial hyperplasia.

**Conclusions.**

Placement of JJ ureteral stents does not inhibit formation of urothelial hyperplasia associated with placement of metal mesh stents, although it significantly reduces its obstructive severity. Urinary tract infection is directly related to the development and magnitude of the urothelial hyperplasia.

**Keywords:** Metallic stent, ureteral doble Jota stent, Urothelial hyperplasia, animal model.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**TITLE:** BENEFICIAL EFFECTS OF PREVENTIVE DOUBLE-J STENT PLACEMENT IN URETERAL OBSTRUCTION TREATMENT WITH METAL STENTS. A COMPARATIVE ANIMAL MODEL STUDY.

### INTRODUCTION

Metal stents (MS) have been considered a minimally invasive alternative against placement of double-J stents (DJS) or percutaneous nephrostomy (PCN), mainly in patients with malignant obstructive uropathy, but also in chronic benign ureteral stricture [1-2]. MS no present classical adverse effects related to DJS (irritable bladder symptoms, incontinence, dysuria, flank and suprapubic pain, etc.), because MS do not disturb the ureterovesical junction [3]. PCN is commonly used as an alternative, either as a primary procedure or after the failure of transurethral procedures. However, the nephrostomy tube has a negative impact on patient quality of life (uncomfortable, associated with urinary tract infection (UTI), skin erosion and tube dislodgement, etc.) [4]. Although most patients become accustomed to the PCN tube and drainage bag, it is not accepted without reservations. Both PCN and double-J ureteral stents must be changed periodically [5].

Therefore there is a clear need for a stent that can be left in situ for long time without the inevitable morbidity encountered with the double-J stents. The goal of MS is to provide long-lasting ureteric patency without the need for frequent stent changes and the added morbidity to the patient [6]. Nevertheless, MS use is limited by urothelial hyperplastic reactions, tumor ingrowth through the stent struts, encrustation and migration [7].

To date different solutions have been evaluated to decrease complications of MS, which limits the use of this upper urinary tract. One of these are segmental MS designs like Memokath<sup>®</sup>051, Uventa<sup>®</sup> and Allium<sup>®</sup> ureteral stent [1,8-10]. Another possible solution is used of drugs eluting stents [11]. Finally, placement of DJS stents through the MS has been used in clinical cases also for this objective, but without scientific evidence [12].

The purpose of this experimental study is to assess the temporary placement of a DJS with a coated segmental MS to treat obstructive uropathy, in order to reduce the formation of urothelial hyperplasia (UHY) on the ends of the MS.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## MATERIAL AND METHODS

Twenty-four female healthy pigs weighting 35-40 Kg were used in this study. The institutional Ethical Committee for Animal Research approved the experimental protocol, thereby complying with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and Council of September 22, 2010 regarding the protection of animals used for scientific purposes and "Principles of laboratory animal care" (NIH publication No. 86-23, revised 1985).

The study began with the baseline study of the urinary tract, first with an ultrasonography evaluation of the upper urinary tract, according to the SFU guidelines (Society for Fetal Urology) [13]. Subsequently, a cystoscopy was carried out and a urine sample harvested for bacteriological culture. Later, cystography was also performed to exclude vesicoureteral reflux (VUR). Intravenous urography (IVP), retrograde ureteropyelography (RUPG) and ureteroscopy were performed in the right ureter to assess morphologic and functional parameters (internal ureteral diameter, strictures, ureteral peristalsis, UHY, etc.). The left kidney and ureter were used as controls. Baseline serum urea and creatinine levels were measured around the different follow ups. Afterwards, using the retrograde approach we completed an endoluminal ultrasonography examination from the renal pelvis to the distal ureter, for the study of ureteral wall as well as for the evaluation of ureteral peristalsis (ClearView Boston Scientific®, 6F-12.5 MHz).

Once the urinary system was evaluated, an experimental stricture model in the right lumbar ureter was created (5-6 cm below ureteropelvic junction). A 5F intraureteral Cobra catheter (Glidecath-Terumo®) was place prior to stricture induction, in order to avoid complete occlusion. Through a laparoscopic approach, a 360° ureteral window dissection was performed and the ureter was partially occluded with a 3/0 polyglycolic acid ligation [14]. The Cobra catheter was removed after the laparoscopic ligation was finished.

Six weeks after the ureteral partial ligation, the time necessary for the suture to degrade, upper urinary tract was evaluated again (ureteral peristalsis, IVP, RUPG, EUS evaluation, nephrosonography, and urea and creatinine serum levels). Once the imaging studies described above confirmed the existence of obstructive uropathy, animals were randomly distributed into 2 homogeneous groups.

Group I underwent metallic mesh ureteral self-expanding covered stent deployment

1  
2  
3 under fluoroscopic guidance (6 mm Ø and 30 mm long; Tecnostent<sup>®</sup>) and a 7F DJS was  
4 placement for 3 weeks. Group II underwent the same ureteral self-expanding mesh covered  
5 metallic stent placement without double-J stenting. In both groups, the MS were dilated at  
6 the end of the procedure with a balloon catheter to guarantee good expansion and  
7 anchorage (Charger<sup>™</sup>, balloon dilatation catheter, Boston Scientific<sup>®</sup>). On the post-stent  
8 balloon dilatation, the healthy ureter outside of the ureteral stricture was included, because  
9 ureteral dilatation could possibly cause UHY [9,15]. Finally, RUPG was done to evaluate  
10 stent patency and assess the disappearance of the ureteral stricture. Perioperative  
11 prophylaxis with antibiotics was used in all cases.

12  
13 The first one follow-up was performed at 3 weeks (Group I-3w and II-3w). 6 months  
14 after ureteral stenting (Group I-6m and II-6m), final follow-up and laboratory studies were  
15 carried out as previously described. Special emphasis was placed on carrying out a detailed  
16 study using ureteroscopy, IVP, RUPG and EUS to assess the presence of UHY in both ends  
17 of the MS. A hyperplasia severity degree score was created: 0-hyperplasia absence, when  
18 the stent had no obstruction, 1-mild hyperplasia, when the stent has an obstruction (<50%),  
19 2-moderate hyperplasia (>50%) and 3-obstructive hyperplasia (when the stent was  
20 completely occluded) [16]. Through the use of nephrosonography assessment a renal injury  
21 degree was evaluated in both study groups and compared using the SFU classification.

22  
23 Once the follow up imaging studies were completed, necropsies were carried out in all  
24 cases, harvesting the kidneys, ureters and bladder *en bloc*. Slices were obtained from the  
25 healed ureteral segments at both ends of the MS and stained with Hematoxilin Eosin, PAS  
26 and Van Gienson stains. The same pathologist blinded to the animal group performed the  
27 histopathological evaluations. A healing score was developed which included urothelial  
28 resurfacing, mural inflammation, lamina propria fibrosis, fibrosis in the muscular layer,  
29 muscle layer integrity and serosal alterations; assessing these alterations separately in each  
30 parameter [17]. Towards this end, each parameter was graded independently with a 0 to 3  
31 semi quantitative scale where 0=no pathological changes; to 3=highest pathological  
32 alteration in the ureteral architecture.

#### 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation. Comparison of

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

categorical variables between the study groups was done via a homogeneity study using the chi-square test. Evaluations of these variables throughout the time period were performed using the McNemar test in each group. Furthermore, the association between the infection and hyperplasia variables was analysed via independence contrasts using the chi-square test. The Spearman coefficient was calculated to determine correlation between degree of hyperplasia and level of infection throughout the study.

### RESULTS

Neither morphological nor functional abnormalities were found prior to the ureteral stricture model. EUS demonstrated normal ureteral layers, along with regular ureteral peristalsis. No study animal presented UTI or VUR.

After six weeks, ultrasonography and contrast fluoroscopic studies demonstrated the existence of a ureteral stricture in all study animals. Urine cultures were negative in all study animals. The average length of the ureteral stricture was  $24.05 \pm 2.29$  mm.

From the point of view of the EUS, the ureteral layers in the stricture were compressed, with greatly decreased ureteral internal diameter and the EUS catheter completely occluded the lumen. The EUS examination showed the absence of peristalsis in the ureteral stricture segment, although ureteral peristalsis was present outside the narrowed segment. All covered stents were placement successfully and fluoroscopic control studies showed improved in functional drainage in all study animals.

The follow-ups and post-mortem studies were performed using the aforementioned diagnosis techniques, and we assessed: renal involvement, correct positioning of the MS, disappearance of the ureteral stricture (Fig 1), and the presence of UHY (Fig 2). Tables 1-2 and Fig 3 summarise the results of the study.

In the first follow-up, at 3 weeks, all the animals of Group I presented VUR, conversely no animal has VUR at 6 months. All MS that remained in their placement locations showed resolution of the ureteral stricture. No case of stent epithelialization was observed in the study. No ureteral stent showed tissue ingrowth through the lining material into the ureteral lumen.

No ureteral peristalsis was observed in the segment adjacent to either end of the MS in

1  
2  
3 any of the study animals. Endoluminal ultrasonography was useful in assessing the  
4 development of UHY at the ends of the MS (Fig 4). In animals with UHY, at either both or  
5 one of the stent ends, UHY was observed circumscribed only to the urothelium.  
6  
7

8  
9 The RUPG, EUS, ureteroscopy and macroscopic post-necropsy studies showed a greater  
10 presence of UHY in Group I against Group II, in both follow-ups at 3 weeks and 6 months,  
11 with no statistically significant differences. Animals with metallic stent migration were  
12 excluded of comparative analysis, in order to assess properly the stent effects, without any  
13 modification to these differences. No statistically significant differences were appreciated  
14 on comparing UHY development on the stent ends within the group or on comparison  
15 between the groups (Table 1). The nephrosonography showed no statistical differences  
16 between the groups ( $p>0,005$ ), although damage to the renal architecture is greater in  
17 Group II.  
18  
19

20 The MS migration rate at the end of the study was the same in both groups. There were  
21 no significant differences existing between early (Group I-3w and Group II-3w) and late  
22 migration (Groups I-6m and II-6m) of the MS (Table 1).  
23  
24

25 After subjective assessment of the degree of UHY throughout the study, 5 animals were  
26 found to have complete obstructive UHY, out of which the only one from Group I occurs at  
27 3 weeks. However on removal of the DJS it becomes a moderate UHY at 6 months.  
28 Nevertheless, the four obstructive UHY cases of Group II were all of late emergence.  
29 Group II showed significant differences in the degree of UHY between the 3 week and 6  
30 month follow-up. The UHY increased as the follow-up time advances. The opposite occurs  
31 in Group I, although without statistical differences (Table 2). Significant differences  
32 ( $p<0,005$ ) were evidenced on studying the evolution of the degree of UHY between groups  
33 (Fig 3). The degree of UHY did not reduce in any Group II animal throughout the study.  
34 While UHY degree reduced in 62.5% of animals in Group I.  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

50 Coinciding with removal of the DJS, Group I showed a greater percentage of UTI.  
51 However, in the final follow-up it was Group II that had the higher percentage of animals  
52 with UTI (Table 1). There were significant differences in UHY onset among animals with  
53 and without UTI, ( $p=0,025$ ). 100% of animals with UTI presented UHY, however only  
54 68,4% of animals without UTI had UHY. Furthermore, there was a high statistical  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

correlation between UTI and onset of high degree UHY (> 2) (Spearman correlation coefficient.  $r_s=0.726$ ).

The serum urea and creatinine levels did not present statistically significant differences during the study.

Necropsy studies did not show differences between groups. The microscopic study of the ureteral segments in contact with the MS ends from both groups showed a thickened urothelium with cytoplasmic vacuolization, a papillary urothelial hyperplasia (Fig 5). Some focal loss of urothelium was also seen in both groups. A deep inflammatory reaction was observed in the submucosal lamina propia. The muscle layer showed a loss of continuity, with thick but short muscle bundles. The serosa was thickened. No significant statistical differences in pathology score were found between the groups, nevertheless significant statistical differences were found in Group II between the proximal and distal ureteral segments adjacent to the stent ends (Table 3).

#### DISCUSSION

UHY is a major problem associated with MS in the ureter [19]. To overcome this problem DJS are temporary placement to maintain ureteral patency in metallic ureteral stenting, and the ureter could remain patent even after double-J stent removal [2,5-6,20-22]. The double J ureteral stent can be placed at the same time of metallic stenting or when UHY is appreciated.

The results of our study did not show significant differences between the study groups in relation to UHY on the ends of the MS. Group I presented a greater UHY emergence rate both at 3 weeks and 6 months (Table 1). Nevertheless, on assessing UHY severity in relation to the MS in each group, we found Group II presented the greatest degree of ureteral obstruction, with statistically significant differences between follow-up at 3 weeks and 6 months (Table 2). This circumstance becomes very clear in Fig 3, on assessing the percentage of animals where there is a UHY degree reduction between groups. 62.5% of Group I animals improved in the final follow-up in relation to the 3 week follow-up, unlike Group II where no animal improved. So although the contributing effect of a DJS does not prevent early UHY develop, nevertheless, it considerably reduces the severity of UHY, in addition to favouring UHY reduction during the study 6-month follow-up period. Our

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

results coincide with a small experimental design (4 animals) at 3 months follow-up, performed by Desgrandchamps F et al, who demonstrated the initial obstruction of MS was more pronounced in animals with indwelling MS and concomitant DJS. The authors referred the presence of a DJS seemed to cause an initial urothelial response. However, the same as our results, the degree of UHY was reduced after DJS retrieval [22].

To date the mechanism whereby this association between MS and a DJS might reduce UHY formation is unknown. Explanation of this may be related to the physiopathological effect of the double-J stents in the upper urinary tract. This demonstrated that the main effect of the DJS is the inhibition of ureteral peristalsis, and the ureterectasis [23]. On using a double-J stent, progressive inhibition of ureteral peristalsis is produced [24]. This is related to the main cause of post-metallic ureteral stenting UHY emergence, i.e. the irritant effect between the MS ends and the peristaltic segment adjacent to the MS [15]. If the DJS inhibit ureteral peristalsis, this might be the reason why these stents are able to inhibit UHY formation.

Nevertheless, neither our study nor clinical studies corroborate this, since the manifestation of polypoid hyperplastic response on the ends of the ureteral MS is frequent [19,25]. The response to this may be related to the rate of development of these effects; firstly, the UHY onset and secondly the inhibition of ureteral peristalsis by DJS. These rates of development are different, i.e. UHY begins immediately after metallic stenting and peristaltic inhibition can occur up to one week later [23,26]. This is why the double-J stents placed behind MS are unable to inhibit UHY formation from the beginning, because there is a asynchrony between UHY development and peristalsis inhibition. This might explain why they can reduce UHY severity; since they foreseeably reduce UHY develop solely to the first week.

An important finding of the results of this study is that found between UTI and UHY. 100% of the animals presenting UTI throughout the study show some degree of UHY with significant differences in relation to those with UHY but no UTI. Thus urinary infection is directly related to UHY development in animals with MS. However, there is also high correlation between UHY severity and UTI, so in this study we can claim the UTI is an added effect of the MS in the UHY obstructive nature.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

There are many causes for UTIs in patients with MS, above all with covered MS. One of the main reasons is that there is no epithelialization, meaning they are exposed to bacterial contamination and incrustation [5,22]. Urinary tract obstruction and stasis of urine flow can significantly alter the host's defence mechanisms, furthermore both factors strongly predispose to complicated UTIs [27]. MS bacterial infection was described in an experimental study as a source of intense inflammatory findings in the ureteral wall [28]. Regardless of UTI aetiology, alteration of the urothelium or loss of urothelial integrity, as is the case of MS placement may serve to encourage bacterial adherence and colonisation in the MS ends, which may be the cause of the greater obstructive lesion on the ends of the MS in animals having MS with UTI [29-30].

Therefore, strict control of urine sterility may play an important role in reducing the severity of the obstructive uropathy related to the placement of the MS in the upper urinary tract.

Migration is one of the most important side effects in coated MS, as occurs in our experimental study [7]. The placement of DJS during three weeks does not lead to a reduction in migration rate of coated MS.

The limitations of this study are related to the size of the groups, high migration that reduces the number of animals in the final follow-up. Furthermore, the swine ureter unlike the human one presents mucinous cells in the urothelium. Ureteral mucus secretion may modify the risk of encrustation and participate in the UHY development [31].

In conclusion, placement of the DJS does not inhibit the formation of urothelial hyperplasia associated with ureteral covered stents; nevertheless, it does significantly reduce its obstructive nature. Urinary tract infection is directly related to the development and magnitude of the urothelial hyperplasia

**DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST.** This study was funded by research grant from European Union and Spanish government.

**ETHICAL APPROVAL.** Studies with animals. All applicable institutional and European guidelines for the care and use of animals were followed.

## REFERENCES

1. Agrawal S, Brown CT, Bellamy EA et al (2009) The thermo-expandable metallic ureteric stent: an 11-year follow up. *BJU Int* 103: 372-376.
2. Lang EK, Winer AG, Abbey-Mensah G et al (2013) Long-term results of metallic stents for malignant ureteral obstruction in advanced cervical carcinoma. *J Endourol* 27: 646-651.
3. Lee C, Kuskowski M, Premoli J et al (2005) Randomized evaluation of ureteral stents using validated symptom questionnaire. *J Endourol* 19: 990-993.
4. Ku JH, Lee SW, Jeon HG et al (2004) Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic obstruction in advanced malignancies: are there differences. *Urology* 64:895-899.
5. López-Martínez, Singireddy S, Lang EK (1997) The use of metallic stents to bypass ureteral strictures secondary to metastatic prostate cancer: experience with 8 patients. *J Urol* 158: 50-53.
6. Sountoulides P, Kaplan A, Kaufmann OG et al (2010) Current status of metal stents for managing malignant ureteric obstruction. *BJU Int* 105: 1066-1072.
7. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K et al (2009) Ureteral metal stents: 10-year experience with malignant ureteral obstruction treatment. *J Urol* 182:2613-2617.
8. Chung KJ, Park BH, Park B et al (2013) Efficacy and safety of a novel, double-layered, coated, self-expandable metallic mesh stent (Uventa™) in malignant ureteral obstructions. *J Endourol* 27: 930-935.
9. Chung HH, Kim MD, Won JY et al (2014) Multicenter experience of the newly designed covered metallic ureteral stent for malignant ureteral occlusion: Comparison with double J stent insertion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 37:463-470.
10. Moskovitz B, Halachmi S, Nativ O (2012) A new self-expanding, large-caliber ureteral stent: results of a multicenter experience. *J Endourol* 26: 1523-1527.
11. Kallidonis P, Kitrou P, Karnabatidis D et al (2011) Evaluation of Zotarolimus-eluting metal stent in animal ureters. *J Endourol* 25: 1661-1667.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

12. Chung HH, Lee SH, Cho SB et al (2008) Comparison of a new polytetrafluoroethylene-covered metallic stent to a noncovered stent in canine ureters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31: 619-628.

13. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ (1993) Ultrasound grading of hydronephrosis introduction to the system used by the Society of Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 23: 478-480.

14. Soria F, Sánchez FM, Sun F et al (2005) Comparative study of ureteral stents following endoureterotomy in the porcine model: 3 vs 6 weeks and 7F vs 14F. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28:773-8.

15. Soria F, Sun F, Duran E et al (2005) Metallic ureteral stents versus endoureterotomy as a therapeutic approach for experimental ureteral stricture. *J Vasc Interv Radiol* 16: 521-529.

16. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC et al (2007) Application of paclitaxel-eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. *Eur Urol*;51: 217-223.

17. Soria F, Morcillo E, Pamplona M et al (2013) Evaluation in an animal model of a hybrid covered metallic ureteral stent: A new design. *Urology* 81: 458-463.

18. Liatsikos E, Kallidonis P, Stolzenburg JU et al (2009) Ureteral stents: past, present and future. *Expert. Rev Med Devices* 6: 313-324.

19. Pauer W, Eckerstorfer GM (1999) Use of self-expanding permanent endoluminal stents for benign ureteral strictures:mid-term results. *J Urol* 162: 319-322.

20. Hekimoglu B, Men S, Pmar A et al (1996) Urothelial hyperplasia complicating use of metal stents in malignant ureteral obstruction. *Eur Radiol* 6: 675-681.

21. Daskalopoulos G, Hatzidakis A, Triantafyllou T et al (2001) Intraureteral metallic endoprosthesis in the treatment of ureteral strictures. *Eur J Radiol* 3: 194-200.

22. Desgrandchamps F, Tuchschnid Y, Cochand-Priollet B et al (1995) Experimental study of wallstent self-expandable metal stent in ureteral implantation. *J Endourol* 9: 477-481.

23. Kinn AC, Lykkeskov-Andersen H (2002) Impact on ureteral peristalsis in a stented ureter. An experimental study in the pig. *Urol Res* 30: 213-218.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60
24. Venkatesh R, Landman J, Minor SD et al (2005) Impact of a double-pigtail stent on ureteral peristalsis in the porcine model: initial studies using a novel implantable magnetic sensor. *J Endourol* 19: 170-176.
25. Burgos FJ, Gómez V, Carrera C et al (1999) Treatment of ureteral obstruction with auto-expandable metallic endoprosthesis. *Arch Esp Urol* 52: 363-372.
26. Krebs A, Deane LA, Borin JF et al (2009) The buoy stent: evaluation of a prototype indwelling ureteric stent in a porcine model. *BJU Int* 104: 88-92.
27. Hooton TM (2000) Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 46: Suppl. S1-7.
28. Leveillee RJ, Pinchuk L, Wilson GJ et al (1998) A new self-expanding lined stent-graft in the dog ureter: radiological, gross, histopathological and scanning electron microscopic findings. *J Urol* 160: 1877-1882.
29. Birder LA, de Groat WC (2007) Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 4: 46-54.
30. Davis CP, Cohen MS, Gruber MB et al (1984) Urothelial hyperplasia and neoplasia: a response to chronic urinary tract infections in rats. *J Urol* 132: 1025-1031.
31. Desgrandchamps F, Moulinier F, Couchand-Priollet B et al (1997) Microscopic study of the pig ureteral urothelium. *J Urol* 157: 1926-1927.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**FIGURE LEGENDS.**

Figure 1. Retrograde ureteropyelography. No evidence of UHY with good contrast passage through the MS (\*-proximal MS end; \*\*-distal MS end).

Figure 2. Retrograde ureteropyelography. Obstructive urothelial hyperplasia in distal MS end. (\*-proximal MS end; \*\*-distal MS end).

Figure 3. Evolution of the UHY degree throughout the study (Hyperplasia severity degree score). A. Assessment of all animals of study. B. Assessment animals after removing the animals in which MS migration occurred. (\*)  $p < 0,005$ . (UHY-Urothelial hyperplasia).

Figure 4. Endoluminal ultrasound image. Urothelial hyperplasia (\*).

Figure 5. Papillary urothelial hyperplasia with multiple urothelial cysts.

%	Group I-3w	Group I-6m	Group II-3w	Group II-6m
<b>UHY</b>	58,3	54,2	41,6	45,8
<b>UHY (After excluded MS migration animals)</b>	66,6	68,8	50	56,3
<b>MS Migration</b>	25	33,3	16,6	33,3
<b>UTI</b>	58,3	33,3	33,3	41,7

Table 1. Summary table. (UHY-urothelial hyperplasia); (MS-metallic stent); (UTI-Urinary tract infection).

Proofs for Review

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Hyperplasia level/animals	Group I-3w	Group I-6m	Group II-3w	Group II-6m
Ausence-0	2	4	4	3
Mild-1	7	3	4	1
Moderate-2	2	5	4	4
Obstructive-3	1	0	0	4
			*	*
<b>After exclude MS animals migration</b>				
Ausence-0	1	2	2	1
Mild-1	5	2	4	1
Moderate-2	2	4	4	2
Obstructive-3	1	0	0	4
			**	**

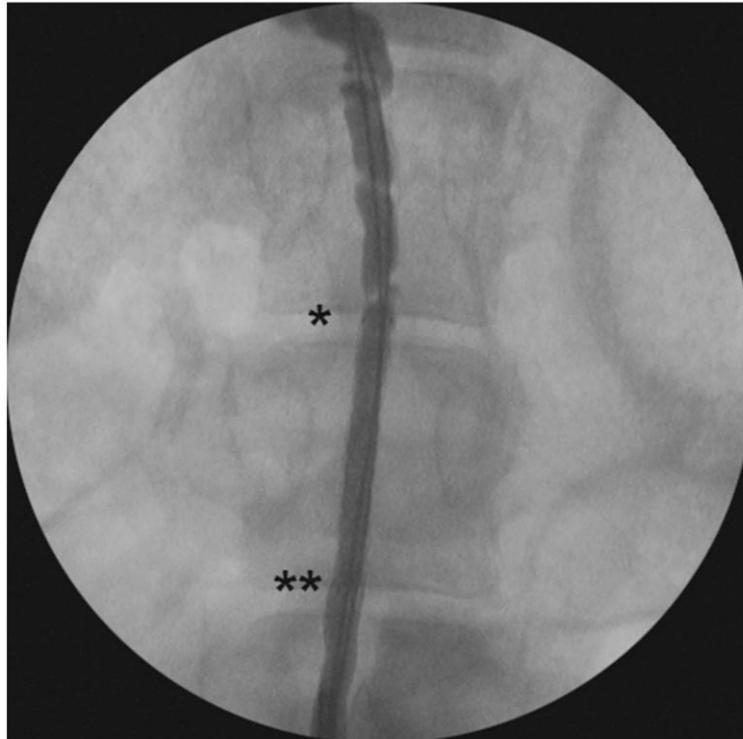
Table 2. Urothelial hyperplasia level. (\*-p=0,05). (\*\*-p=0,007).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

	<b>Urothelial Resurfacing</b>	<b>Mural Inflammation</b>	<b>Lamina Propria Fibrosis</b>	<b>Fibrosis in the muscular layer</b>	<b>Integrity of musculature</b>	<b>Serosal Alterations</b>	<b>(0-3)</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Group I. Proximal tip</b>	2,75	2,16	2,58	2,66	2,25	2,83	<b>2,56</b>	<b>2,55</b>
<b>Group I. Distal tip</b>	2,75	2,33	2,66	2,33	2,33	2,91	<b>2,55</b>	
<b>Group II. Proximal tip</b>	2,82	2,40	2,57	2,65	2,74	2,91	<b>2,68*</b>	<b>2,61</b>
<b>Group II. Distal tip</b>	2,62	2,41	2,32	2,65	2,48	2,82	<b>2,55*</b>	

Table 3. Relative histologic score. (0=no histopathological changes; to 3=worst effect in histopathological architecture).(p<0,05-proximal-distal tip metallic stent in Group II)

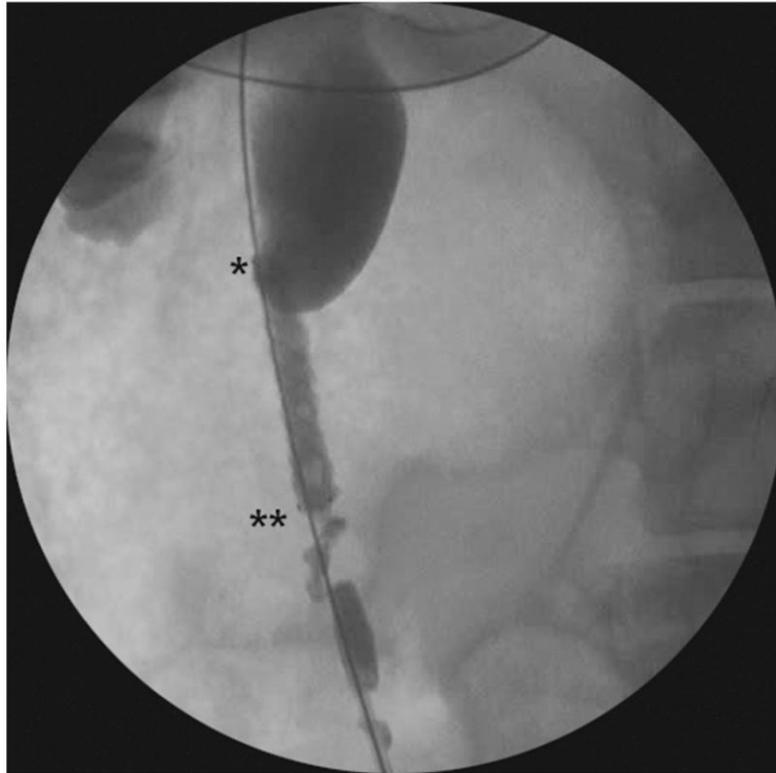
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Retrograde ureteropyelography. No evidence of UHY with good contrast passage through the MS (\*-proximal MS end; \*\*-distal MS end).  
40x40mm (300 x 300 DPI)



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



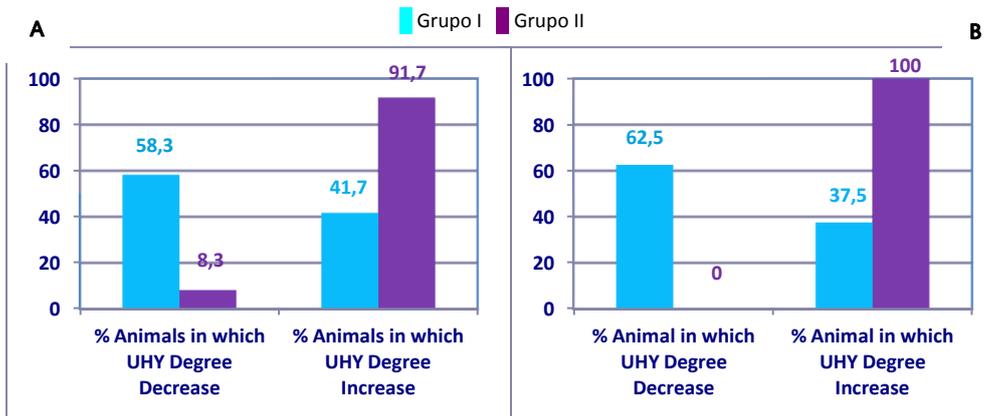
Retrograde ureteropyelography. Obstructive urothelial hyperplasia in distal MS end. (\*-proximal MS end; \*\*-distal MS end).  
183x183mm (72 x 72 DPI)



Support@ScholarOne.com

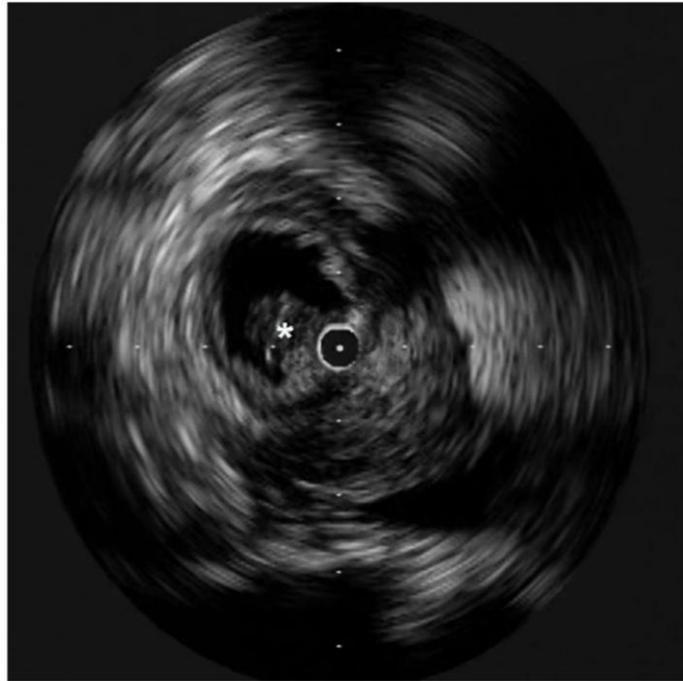
C

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Evolution of the UHY degree throughout the study (Hyperplasia severity degree score). A. Assessment of all animals of study. B. Assessment animals after removing the animals in which MS migration occurred. (\*)  $p < 0,005$ . (UHY-Urothelial hyperplasia). 199x84mm (150 x 150 DPI)

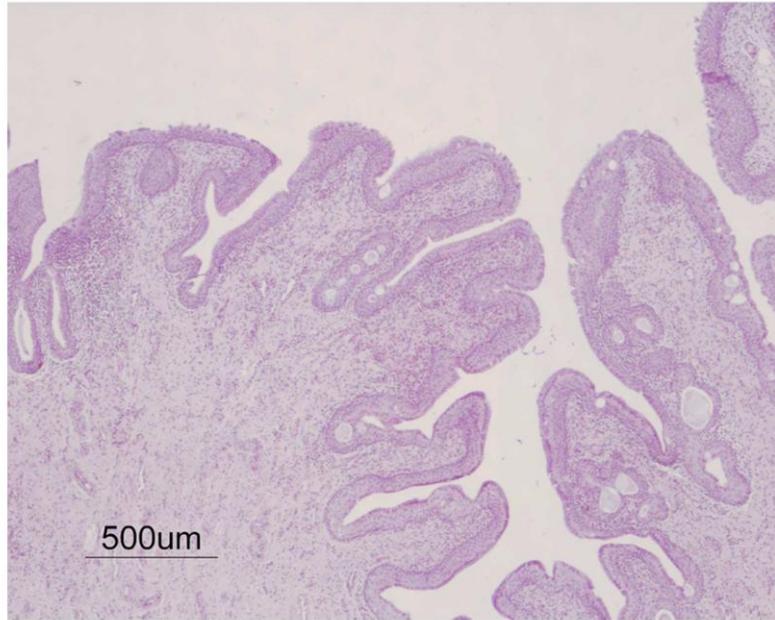
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Endoluminal ultrasound image. Urothelial hyperplasia (\*).  
155x155mm (72 x 72 DPI)

view

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60



Papillary urothelial hyperplasia with multiple urothelial cysts.  
150x120mm (150 x 150 DPI)

# Comparación entre Grupos

## Fase I

Durante la Fase I del estudio, ninguno de los animales muestra ninguna anomalía del tracto urinario, incompatible con el desarrollo de este trabajo. El modelo de obstrucción ureteral fue completado de manera exitosa en todos los animales y la UPGR mostró la silueta de la obstrucción ureteral tras completar la ligadura.

## Fase II.

Transcurridas tres semanas de la inducción del modelo, todos los animales desarrollaron alteraciones ultrasonográficas y radiológicas, compatibles con una obstrucción ureteral. El diámetro ureteral a nivel de la obstrucción; así como la longitud de la estenosis no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Tras distribuir a los animales de manera aleatoria en los grupos de estudio, el tratamiento fue completado con éxito en el 100% de los casos, no siendo necesario la dilatación previa de la estenosis.

## Fase III

En el seguimiento a largo plazo de los animales de estudio las variables migración (Gráfico I), infección (Gráfico II), presencia de hiperplasia en los extremos del stent (Gráfico III) y porcentaje de éxito final (Gráfico IV) fueron comparadas entre los diferentes grupos de estudio.

Tras haber excluido los animales en los que se produce migración del stent, se determina en todos los sujetos de estudio, con independencia del Grupo, la relación entre la presencia de hiperplasia urotelial y el resultado positivo de la infección de orina al final del estudio (Tabla 10). El coeficiente de *Spearman* determina que existe un alto grado de correlación entre la proliferación obstructiva de hiperplasia urotelial al final del estudio y la presencia de infección uroinaria ( $r_s = 0,821$ ,  $p = 0,01$ ).

Finalmente, la comparación del Score histológico, no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. La valoración de manera independiente de cada una de las variables que componen el SCORE revele d.e.s. en la integridad de la capa muscular del Grupo D, frente a los Grupos A, B y C ( $p < 0,05$ ).

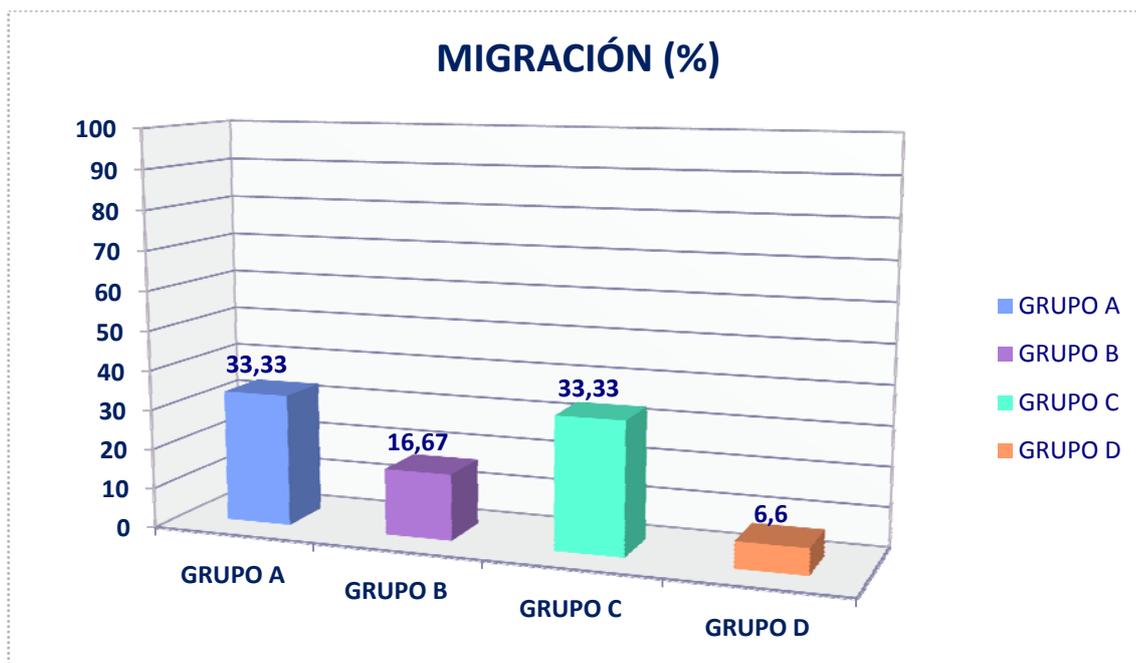


GRÁFICO 1. Porcentaje de migración del stent metálico en cada uno de los grupos. Aparecen d.e.s. entre los Grupos C-D ( $p = 0,05$ ) y marginalmente significativas entre los Grupos A-D ( $p = 0,058$ ).

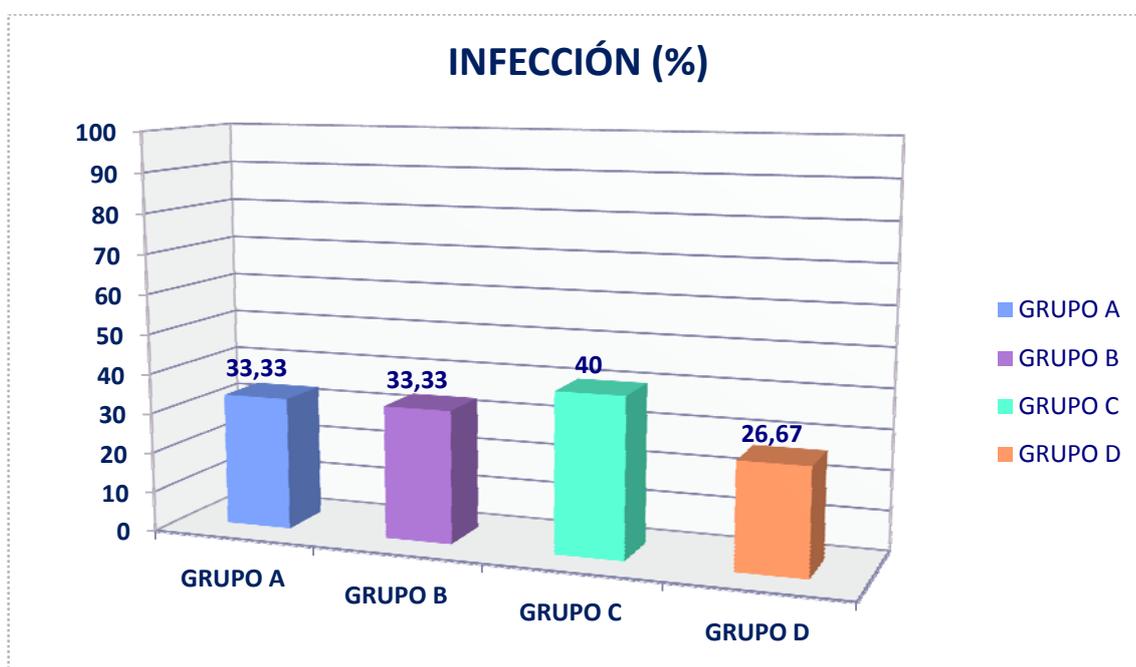
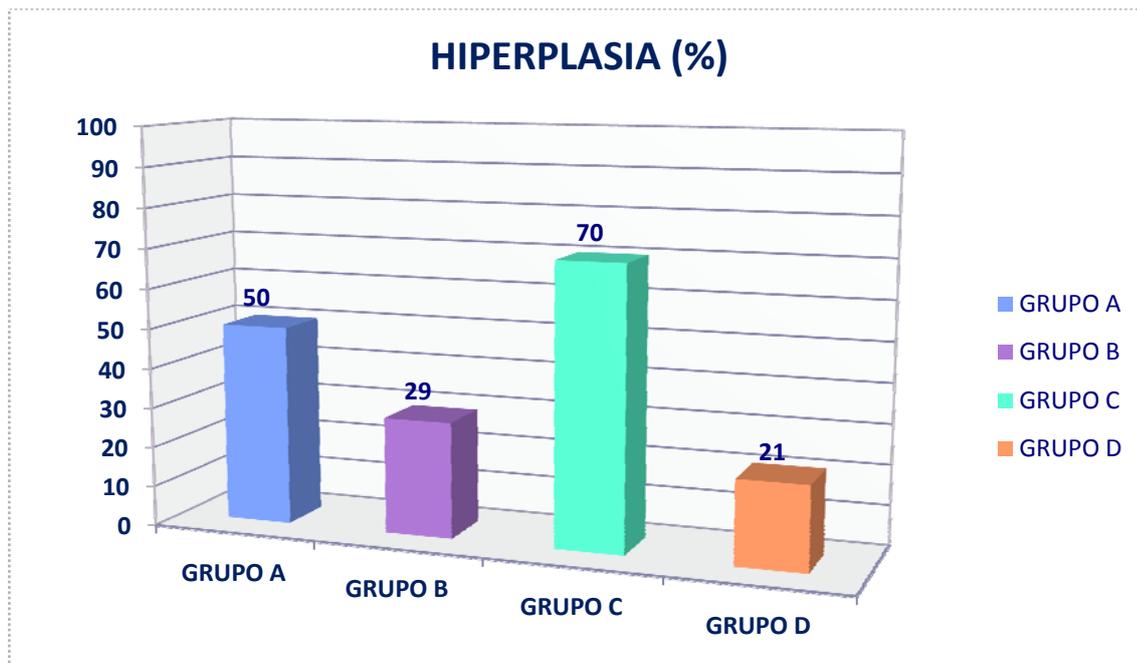
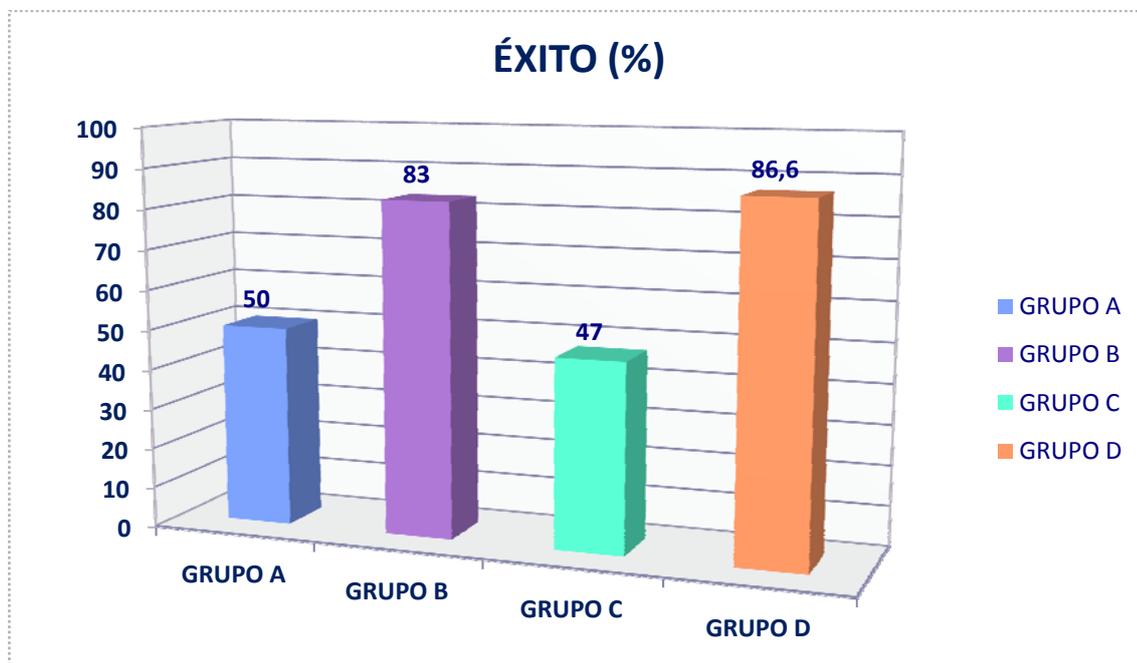


GRÁFICO 2. Porcentaje de infección del tracto urinario en cada uno de los grupos. Aparecen d.e.s. entre los Grupos C-D ( $p = 0,05$ ).



**GRÁFICO 3.** Porcentaje de aparición de hiperplasia urotelial en los extremos del stent, tras haber excluido los individuos en los que se produce migración del stent. Aparecen d.e.s. entre los Grupos A-B ( $p = 0,017$ ) y marginalmente significativas entre los Grupos C-D ( $p = 0,035$ ).



**GRÁFICO 4.** Porcentaje de éxito final de la técnica. Aparecen d.e.s. entre los Grupos A-B ( $p = 0,042$ ) y marginalmente significativas entre los Grupos A-D ( $p = 0,021$ ).

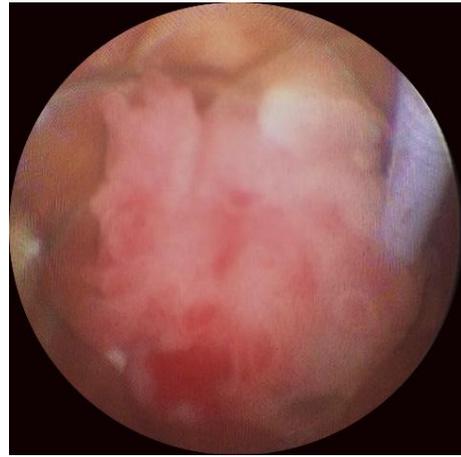
			Infeccion		Total
			no	si	
Hiperplasia	no	Frecuencia esperada	13,7	10,3	24,0
		% de Infeccion	91,7%	11,1%	57,1%
	si	Frecuencia esperada	10,3	7,7	18,0
		% de Infeccion	8,3%	88,9%	42,9%
Total		Frecuencia esperada	24,0	18,0	42,0
		% de Infeccion	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLA 10.** Excluyendo los animales en los que se produce migración del stent metálico, relación entre la presencia de hiperplasia urotelial y la infección urinaria en la Fase III del estudio ( $p < 0,00$ ).

# Iconografía. Grupo A



**FIGURA 1. Grupo A.** Crecimiento polipoide obstructivo en extremo proximal. Fase III. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 2. Grupo A.** Crecimiento polipoide obstructivo en el extremo proximal del stent. 3 semanas. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 3. Grupo A.** Tejido urotelial edematoso en extremo proximal del stent, a las 3 semanas. Imagen ureteroscópica.



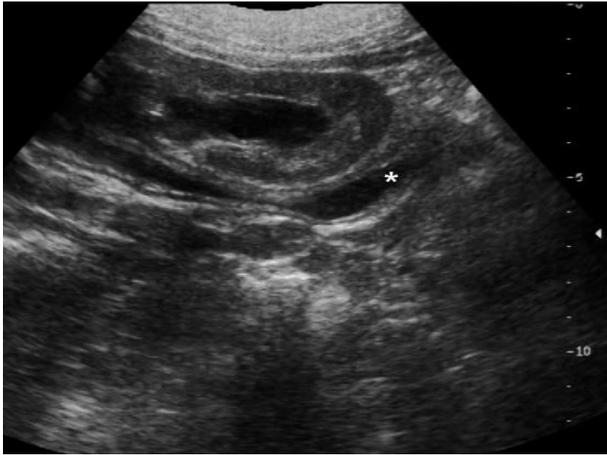
**FIGURA 4. Grupo A.** Pólipo hiperplásico adyacente al extremo distal del stent. Imagen ureteroscópica.



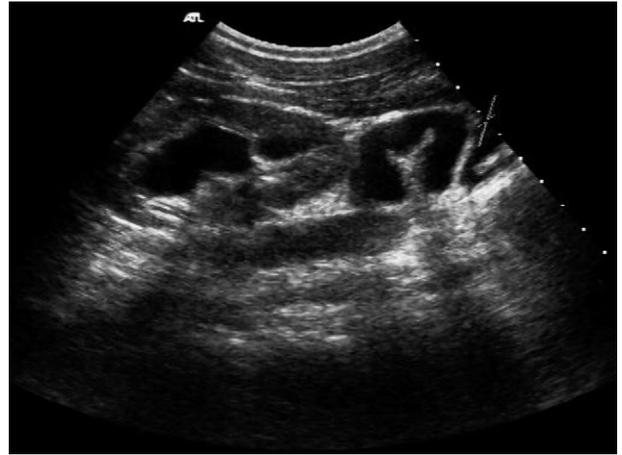
**FIGURA 5. Grupo A.** Extremo proximal del stent libre de hiperplasia. Fase III. Imagen ureteroscópica.



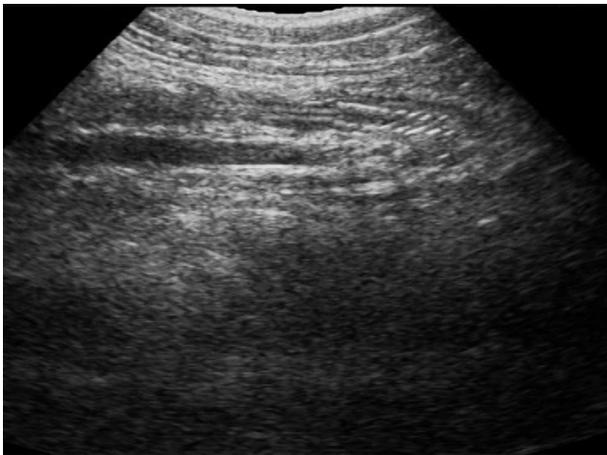
**FIGURA 6. Grupo A.** Extremo proximal del stent libre de hiperplasia, a las 3 semanas. Se aprecia el catéter JJ intubando el stent. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 7. Grupo A.** Corte longitudinal. Se aprecia dilatación renal y pélvica (\*), con las paredes engrosadas (Grado 2). Fase III . Imagen ultrasonográfica.



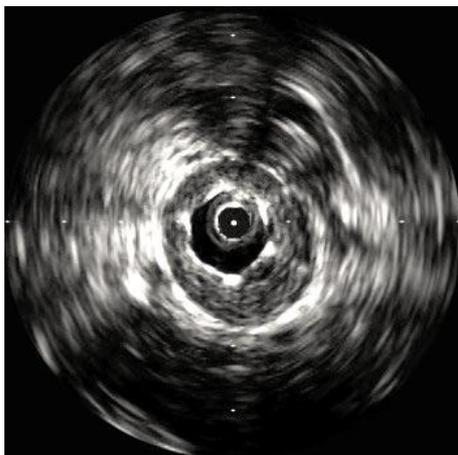
**FIGURA 8. Grupo A.** Corte longitudinal. Uropatía obstructiva, afectación renal y uréter proximal dilatado y tortuoso, (Grado 3). Fase III. Imagen ultrasonográfica



**FIGURA 9. Grupo A.** Corte longitudinal. Se aprecia el stent metálico intubado por el catéter JJ, con dilatación ureteral craneal al stent, a las 3 semanas. Imagen ultrasonográfica.



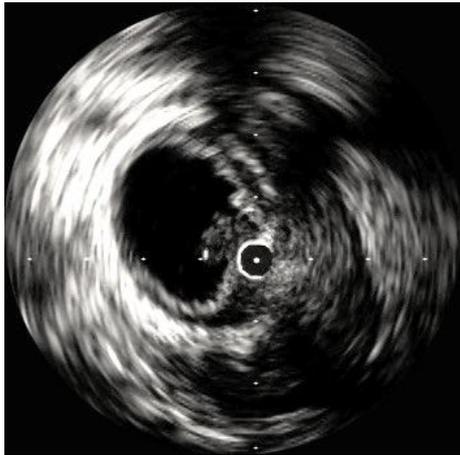
**FIGURA 10. Grupo A.** Corte longitudinal. Se aprecia el stent metálico con una dilatación del uréter craneal a este (\*). Fase III. Imagen ultrasonográfica.



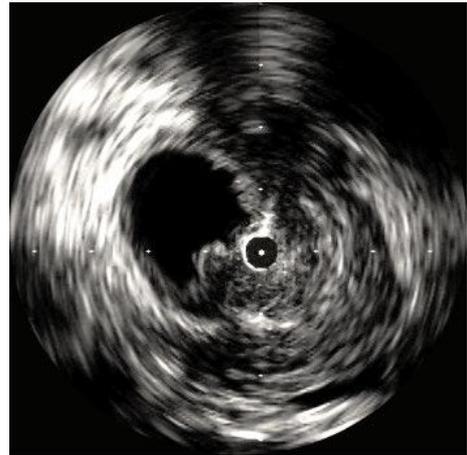
**FIGURA 11. Grupo A.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Sonda en el interior del stent metálico, no se aprecia crecimiento a través de la malla. Correcta coaptación entre el stent y el uréter. Seguimiento a las 3 semanas.



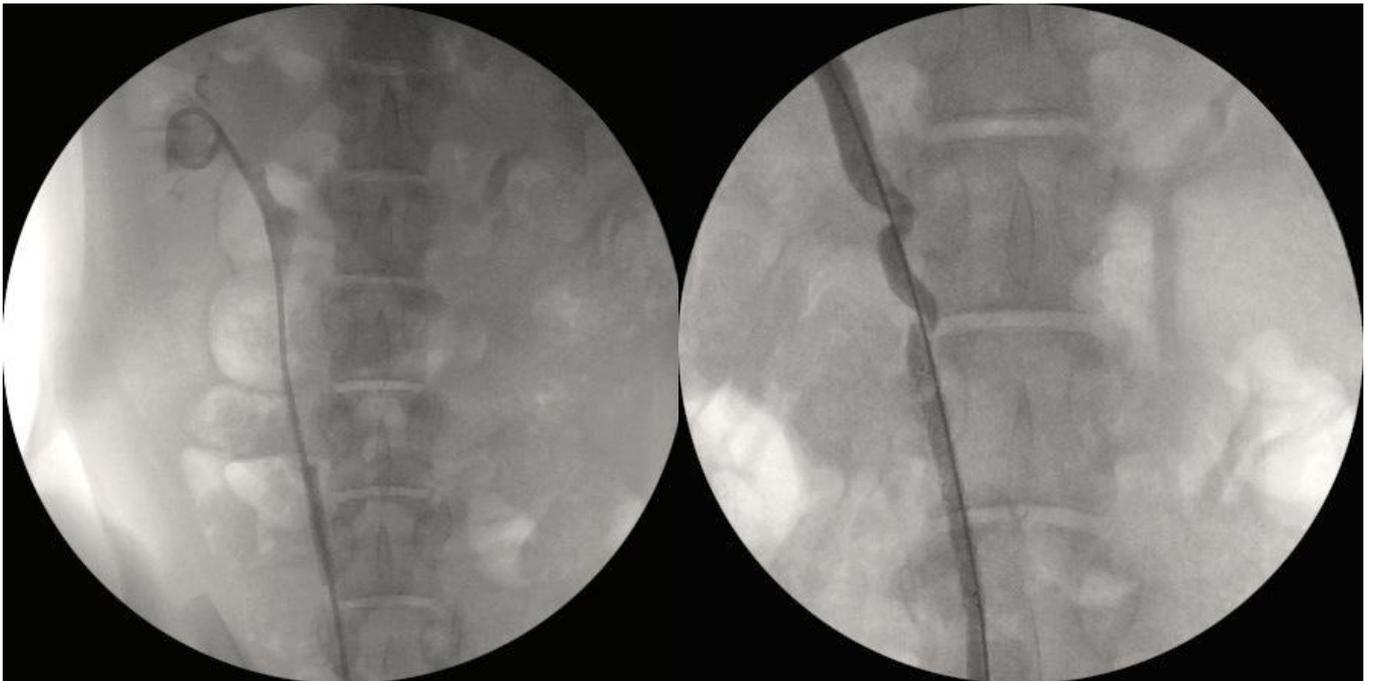
**FIGURA 12. Grupo A.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Sonda en el interior del stent metálico, no se aprecia crecimiento a través de la malla. Correcta coaptación entre el stent y el uréter. Fase III.



**FIGURA 13. Grupo A.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Crecimiento polipoide en uréter adyacente al extremo proximal del stent. Fase III.

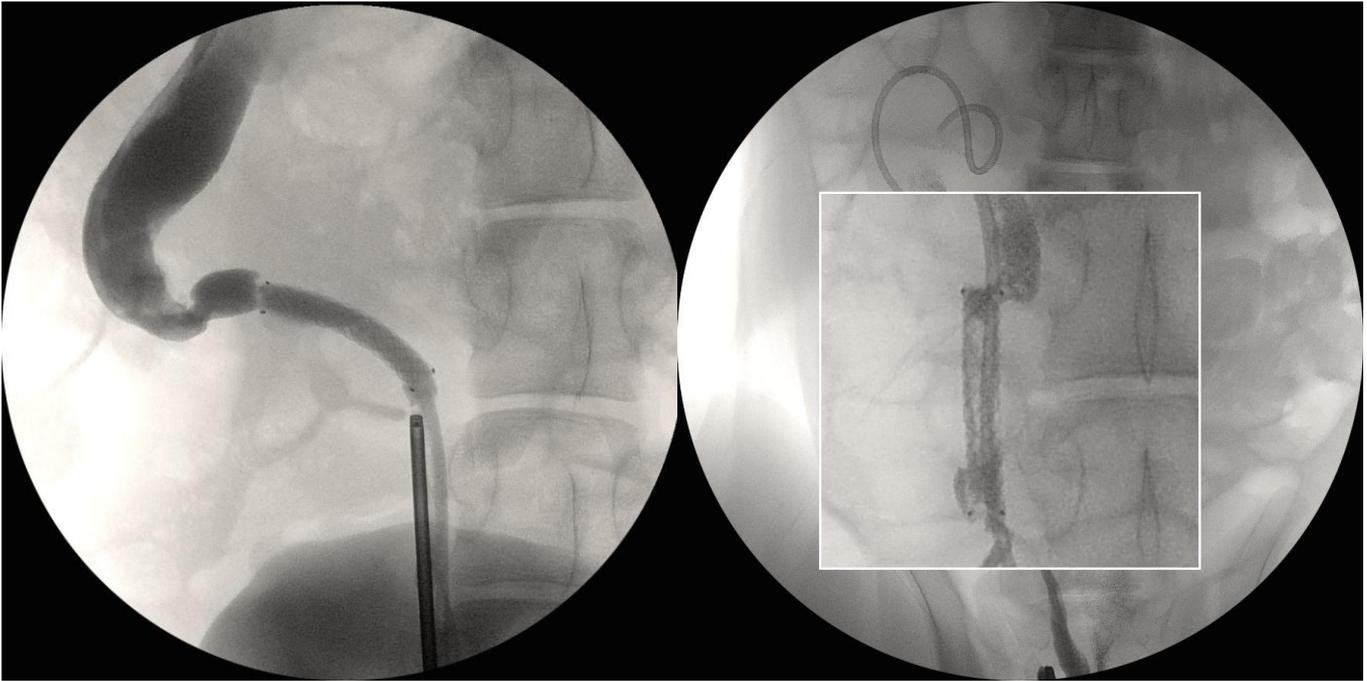


**FIGURA 14. Grupo A.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Crecimiento polipoide en uréter adyacente al extremo distal del stent. Fase III.



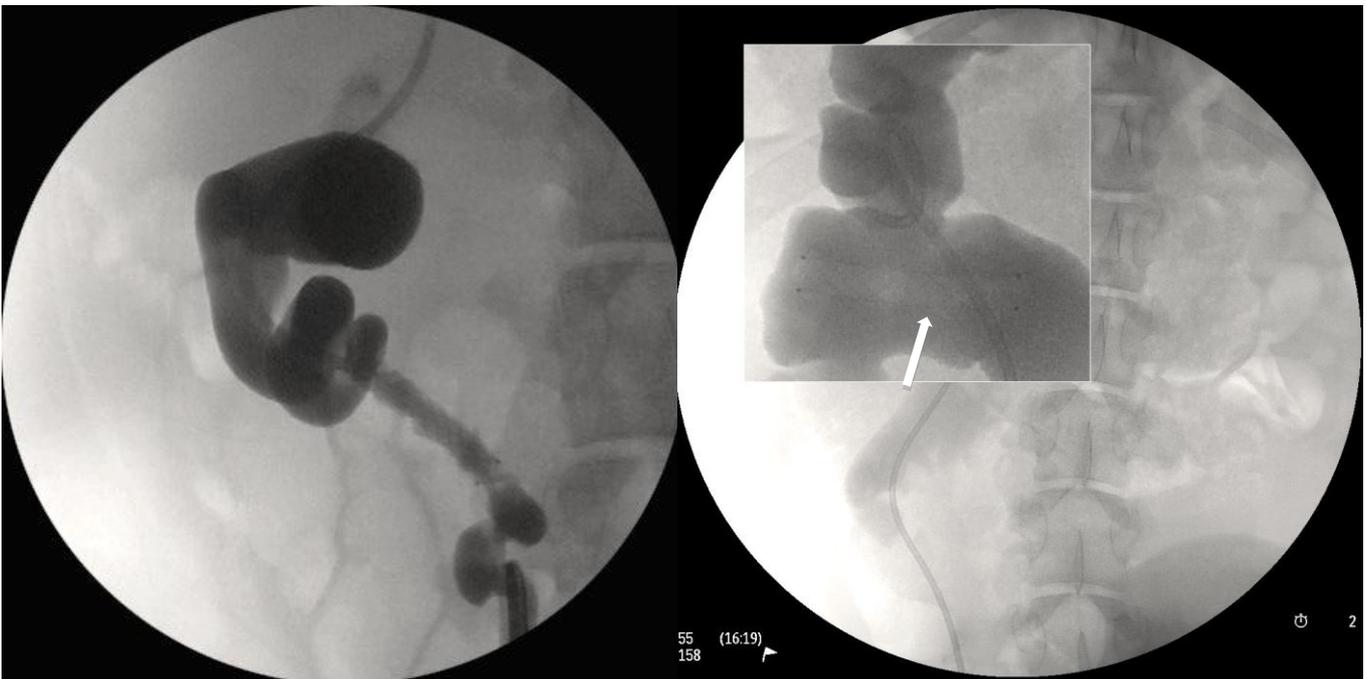
**FIGURA 15. Grupo A.** Imagen fluoroscópica. Se aprecia el stent metálico y la disposición coaxial del catéter JJ. Fase II.

**FIGURA 16. Grupo A.** Imagen fluoroscópica. Ureteropiografía retrógrada. Perfecta permeabilidad del stent. Seguimiento a las 3 semanas.



**FIGURA 17. Grupo A.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Se aprecia ausencia de uropatía obstructiva.

**FIGURA 18. Grupo A.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Se aprecia estenosis en el extremo proximal del stent y crecimiento urotelial en extremo distal.



**FIGURA 19. Grupo A.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Estenosis en extremo proximal y en distal del stent. Se aprecia en el extremo distal crecimiento urotelial obstructivo.

**FIGURA 20. Grupo A.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Migración del stent metálico a cáliz medio (flecha).



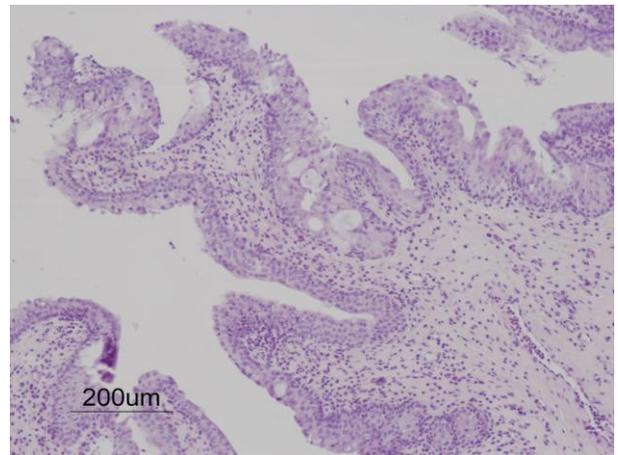
**FIGURA 21. Grupo A.** Tracto urinario superior. No existen diferencias en el tamaño renal. La zona de disposición del stent está marcada con asteriscos.



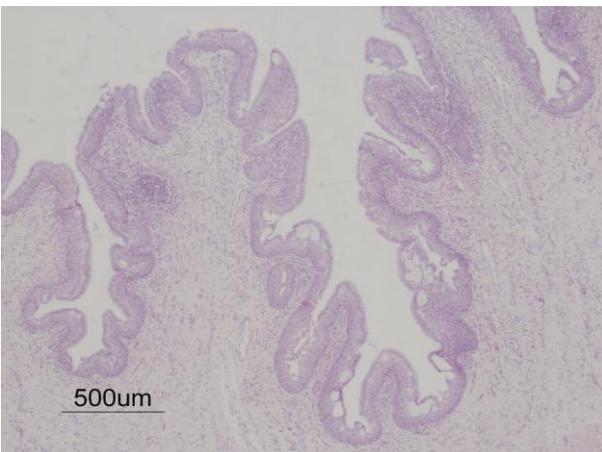
**FIGURA 22. Grupo A.** Sección del uréter. (\*) Proximal y (\*\*) distal. Se ha retirado el stent. Se aprecia crecimiento polipoide en extremo distal y ausencia del mismo en el proximal.



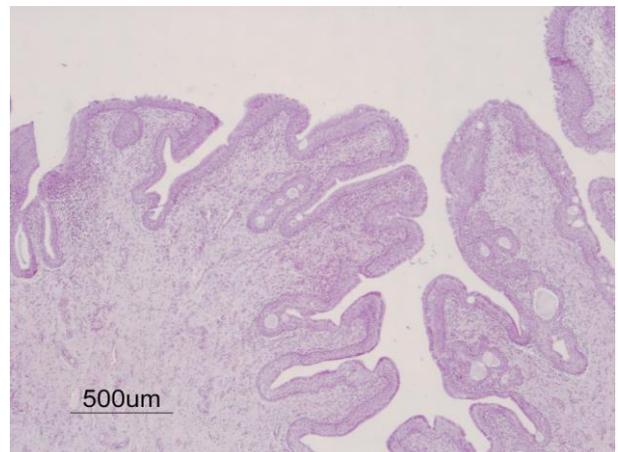
**FIGURA 23. Grupo A.** Sección del uréter. (\*) Proximal y (\*\*) distal. Se ha retirado el stent. Ausencia completa de crecimiento polipoide en ambos extremos del stent.



**FIGURA 24. Grupo A.** (H-E x10). Hiperplasia urotelial en extremo proximal del stent. Crecimiento polipoide con engrosamiento del epitelio y multitud de quistes intraepiteliales.



**FIGURA 25. Grupo A.** (H-E x4x). Hiperplasia urotelial en extremo distal del stent. Crecimiento polipoide con engrosamiento del epitelio y multitud de quistes intraepiteliales.



**FIGURA 26. Grupo A.** (H-E x4x). Hiperplasia urotelial en extremo proximal del stent. Crecimiento polipoide con engrosamiento del epitelio y multitud de quistes intraepiteliales. El urotelio permanece en todas las muestras estudiadas.



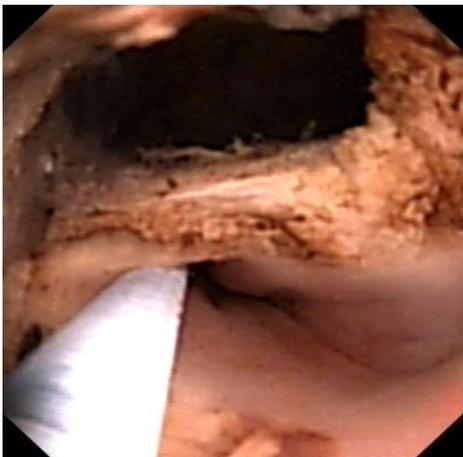
# Iconografía. Grupo B



**FIGURA 27. Grupo B.** Endoureterotomía en extremo distal, tras la liberación del stent metálico. Fase II. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 28. Grupo B.** Colocación del catéter JJ, tras la endoureterotomía (flecha) en extremo distal. Fase II. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 29. Grupo B.** Comprobación de la endoureterotomía proximal al stent metálico. Fase II. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 30. Grupo B.** Comprobación de la endoureterotomía distal al stent metálico. Fase II. Imagen ureteroscópica.



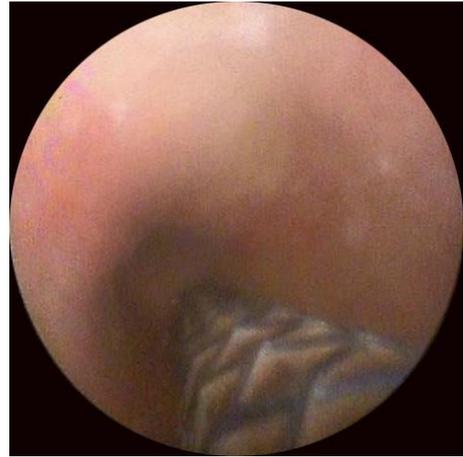
**FIGURA 31. Grupo B.** Leve edema en extremo proximal del stent metálico. Fase III. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 32. Grupo B.** Extremo distal del stent libre de crecimiento urotelial. Fase III. Imagen ureteroscópica.



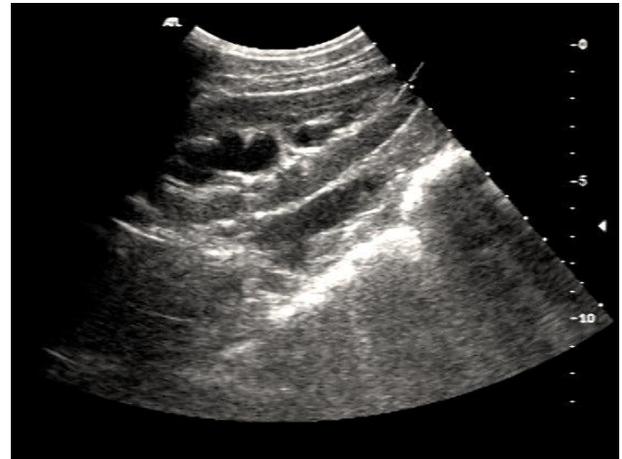
**FIGURA 33. Grupo B.** Ligero estrechamiento de la luz ureteral en el extremo distal del stent, sin crecimiento polipoide. Fase III.



**FIGURA 34. Grupo B.** Migración del stent metálico. Seguimiento a las 3 semanas. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 35. Grupo B.** Corte longitudinal. Se aprecia dilatación renal (Grado 1). Fase III . Imagen ultrasonográfica.



**FIGURA 36. Grupo B.** Corte longitudinal. Se aprecia dilatación renal (Grado 2) y cápsula renal con incremento de la ecogenicidad. Fase III . Imagen ultrasonográfica.



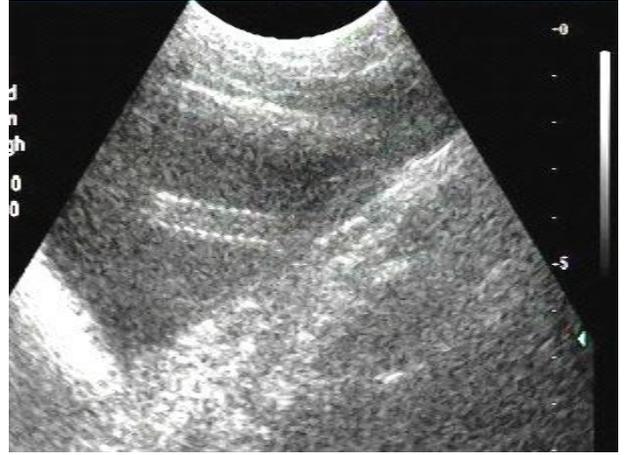
**FIGURA 37. Grupo B.** Corte longitudinal. Hidroureteronefrosis (Grado 3). Fase III . Imagen ultrasonográfica.



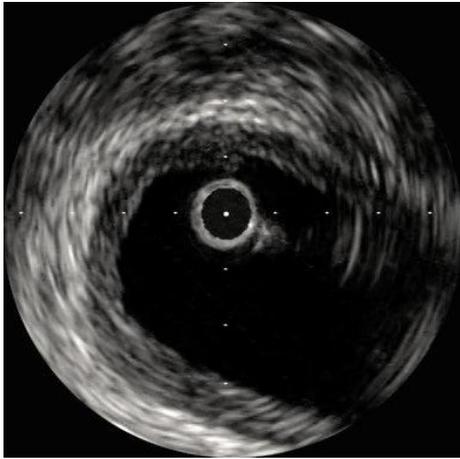
**FIGURA 38. Grupo B.** Corte longitudinal. Gran dilatación ureteral craneal al stent metálico. Fase III. Imagen ultrasonográfica.



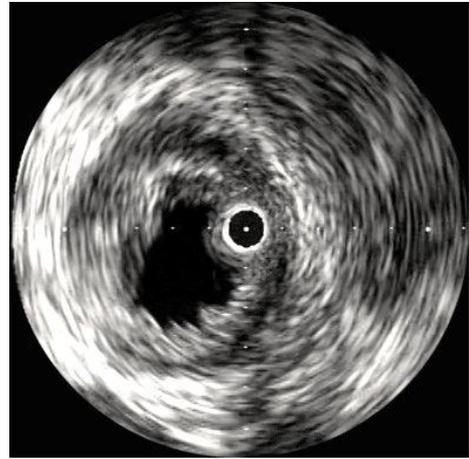
**FIGURA 39. Grupo B.** Corte longitudinal. Nefrosonografía, se aprecia el stent metálico en pelvis renal (flecha). Seguimiento a las 3 semanas.



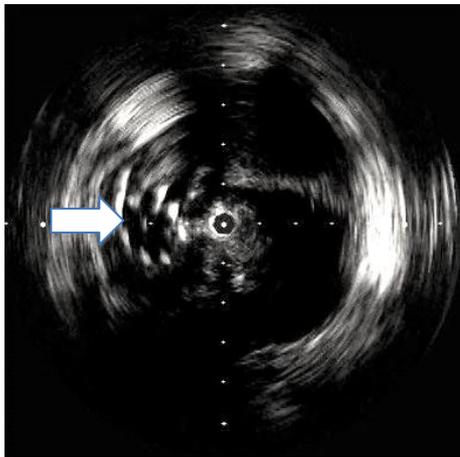
**FIGURA 40. Grupo B.** Corte longitudinal. Cistosonografía se aprecia el stent metálico libre en vejiga de la orina. Fase III.



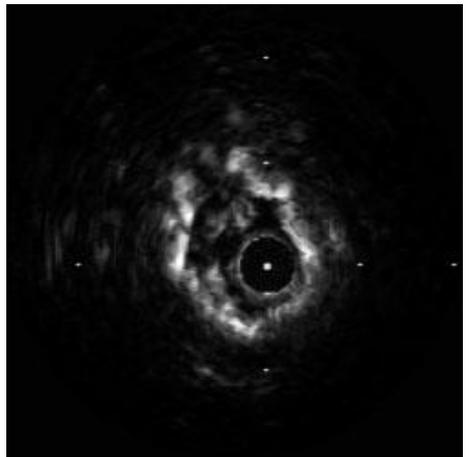
**FIGURA 41. Grupo B.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Dilatación ureteral craneal al stent metálico. La pared ureteral muestra una arquitectura normal. Fase III.



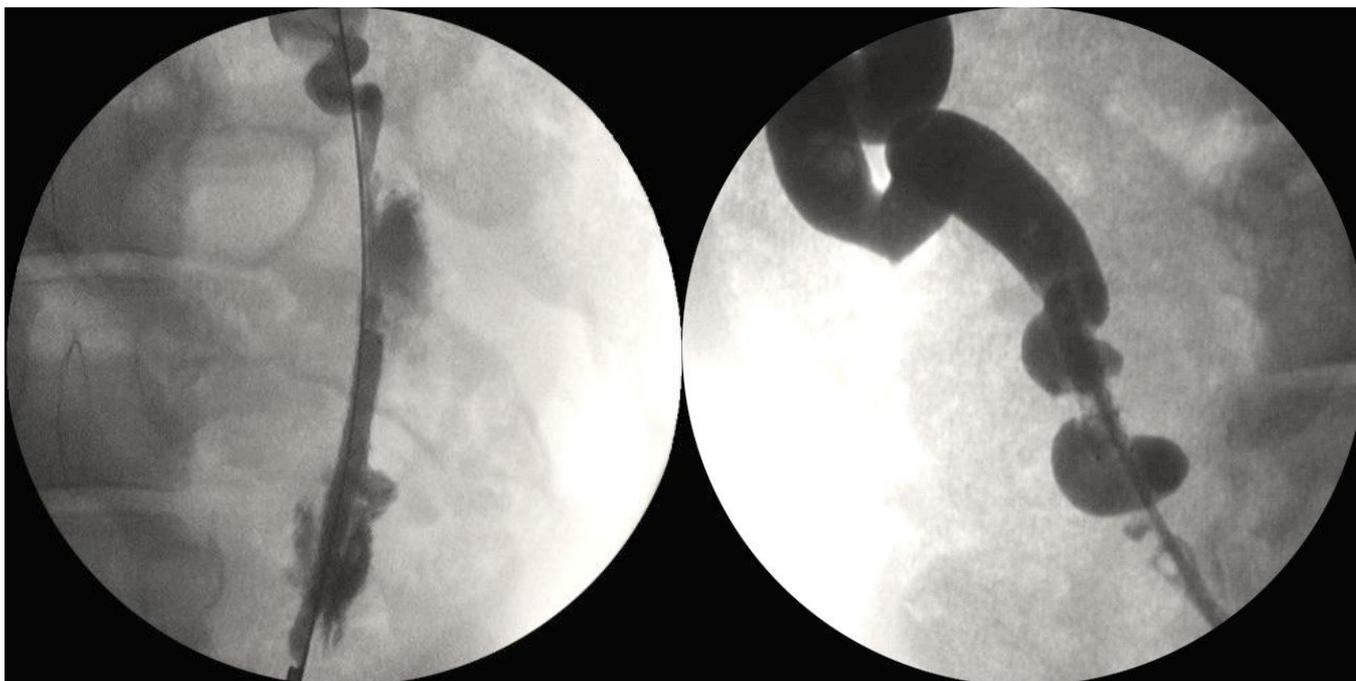
**FIGURA 42. Grupo B.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. La mucosa ureteral muestra un engrosamiento generalizado. Segmento ureteral advacente al extremo distal del stent. Fase III.



**FIGURA 43. Grupo B.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Stent metálico migrado en uréter proximal (flecha). Fase III.

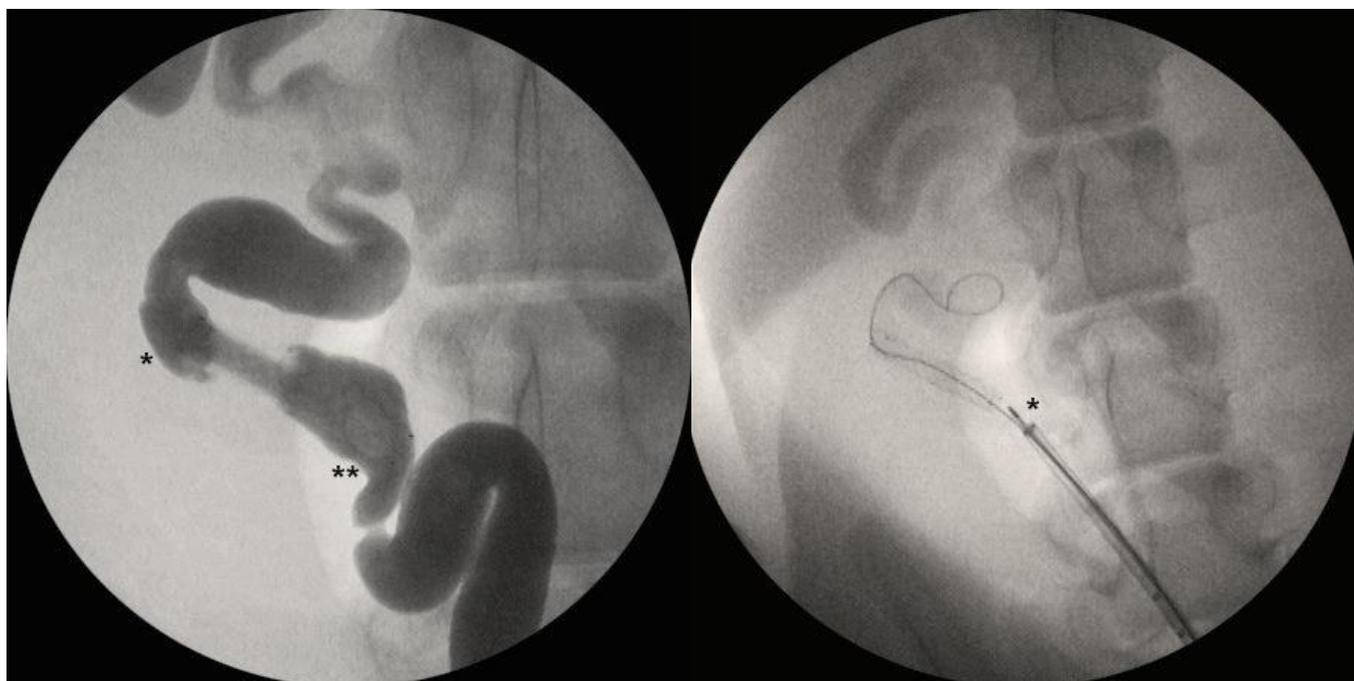


**FIGURA 44. Grupo B.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Gran crecimiento polipoide en extremo distal del stent metálico.



**FIGURA 45. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada, comprobación de la extravasación de medio de contraste tras la endoureterotomía.

**FIGURA 46. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Se aprecia la dilatación en el extremo proximal y distal al stent provocada por la cicatrización de la endoureterotomía.

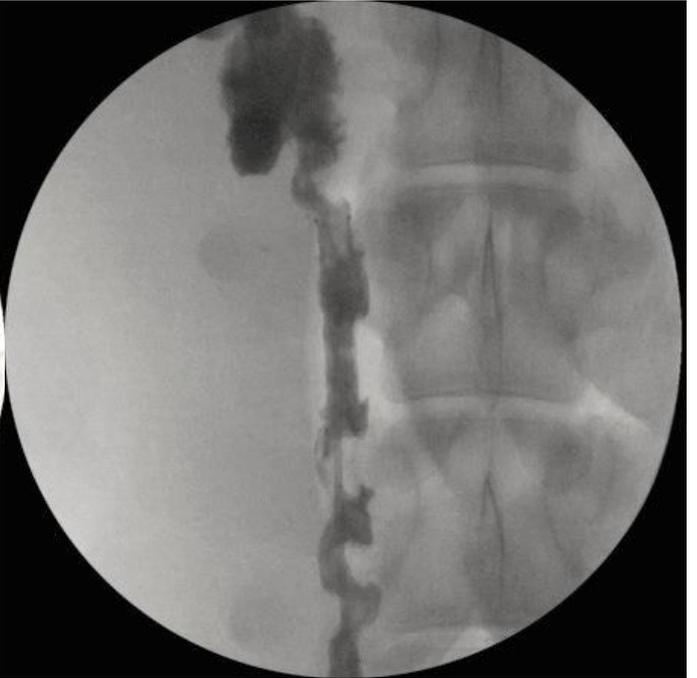


**FIGURA 47. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Fase III. Se aprecia la dilatación en el extremo proximal (\*) y distal (\*\*) al stent provocada por la cicatrización de la endoureterotomía.

**FIGURA 48. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Localización de la sonda de ultrasonografía endoluminal (\*) en el extremo distal del stent metálico.



**FIGURA 49. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Dilatación del stent metálico Fase II.



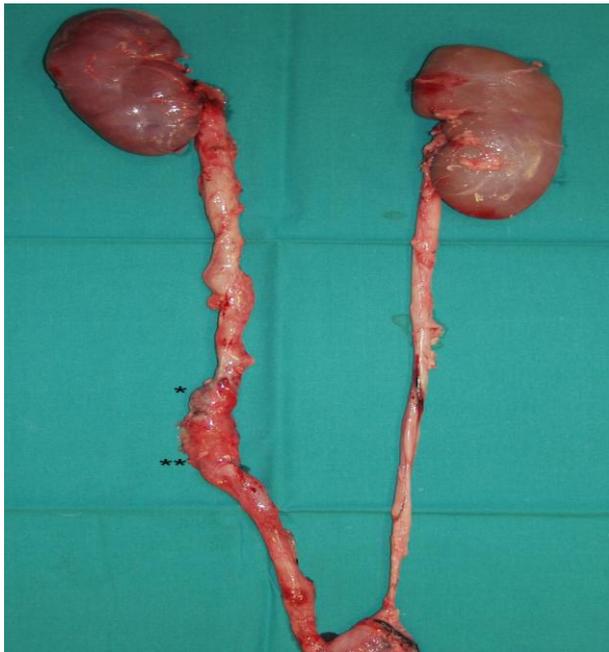
**FIGURA 50. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Fase III. Defecto de relleno compatible con crecimiento hiperplásico en extremo proximal y distal del stent.



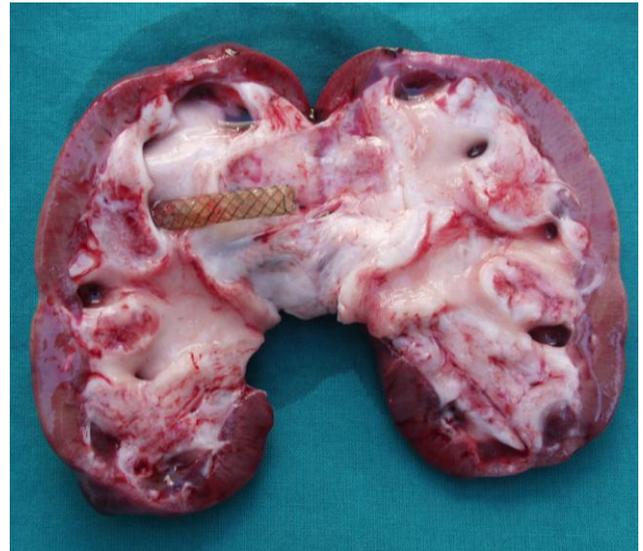
**FIGURA 51. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Obstrucción en ambos extremos del stent.



**FIGURA 52. Grupo B.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Fase III. Correcto drenaje de la prótesis metálica.



**FIGURA 53. Grupo B.** Tracto urinario superior. No existen diferencias en el tamaño renal. La zona de disposición del stent esta marcada con asteriscos. Uréter derecho engrosado.



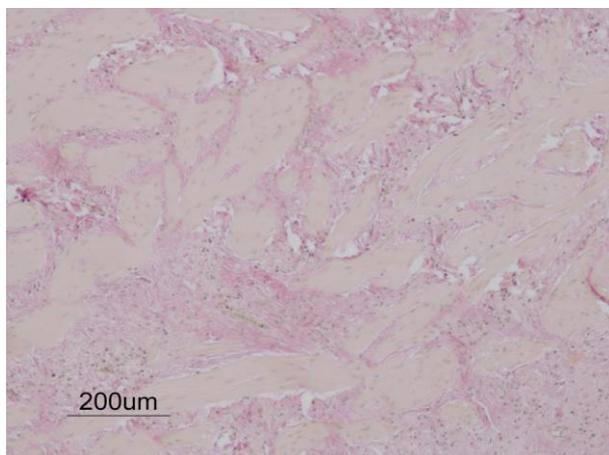
**FIGURA 54. Grupo B.** Riñón derecho, donde se encuentra el stent metálico migrado. (Ver fig. 39).



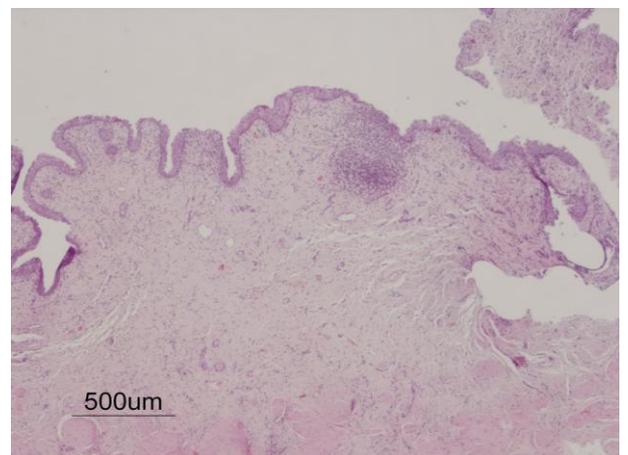
**FIGURA 55. Grupo B.** Uréter tras la retirada del stent. Se evidencia un crecimiento urotelial en el segmento craneal al extremo proximal del stent.



**FIGURA 56. Grupo B.** Estenosis ureteral craneal al stent metálico. No hay muestra de crecimiento hiperplásico urotelial.

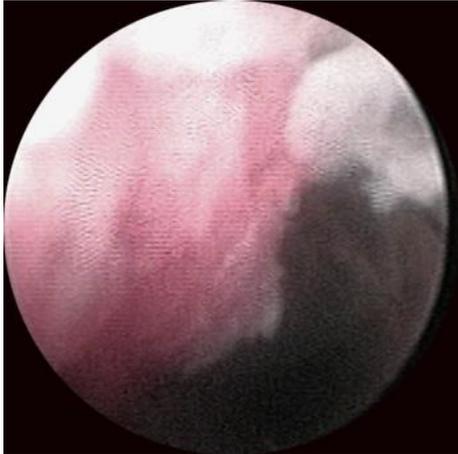


**FIGURA 57. Grupo B.** (VG x10). Capa muscular desorganizada, con fibras musculares fragmentadas y depósito de tejido conectivo entre las fibras musculares.



**FIGURA 58. Grupo B.** (H-E x4). Crecimiento hiperplásico urotelial.

# Iconografía. Grupo C



**FIGURA 59. Grupo C.** Estrechamiento no obstructivo de la luz ureteral en el extremo distal del stent. Seguimiento a las 3 semanas. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 60. Grupo C.** Disminución de la luz ureteral (<50%) en el extremo distal del stent. Fase III. Imagen ureteroscópica.



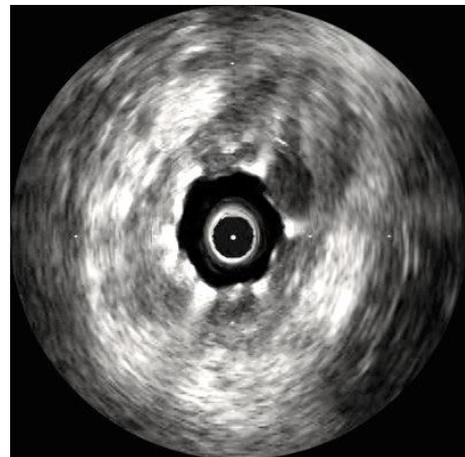
**FIGURA 61. Grupo C.** Corte longitudinal. Se aprecia dilatación renal (Grado 3). Fase III. Imagen ultrasonográfica.



**FIGURA 62. Grupo C.** Corte longitudinal. Se aprecia dilatación renal (Grado 2). Fase III. Imagen ultrasonográfica.



**FIGURA 63. Grupo C.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Crecimiento polipoide, circunscrito a la capa mucosa. Segmento ureteral adyacente al extremo distal del stent. Fase III.



**FIGURA 64. Grupo C.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Perfecta coaptación de la pared ureteral al stent metálico. La sonda se encuentra alojada en el interior del stent. Fase III.



**FIGURA 65. Grupo C.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Seguimiento a las 3 semanas. Stent permeable.

**FIGURA 66. Grupo C.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Fase III. Escasa coaptación del stent metálico con el uréter.



**FIGURA 67. Grupo C.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Fase III. Estenosis proximal al stent metálico.

**FIGURA 68. Grupo C.** Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Fase III. Defecto de relleno a nivel proximal(\*) y distal (\*\*), obstrucción ureteral proximal al stent.



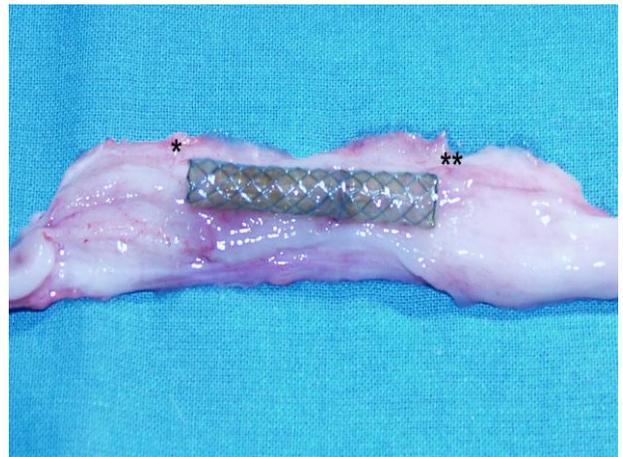
**FIGURA 69. Grupo C.** Tracto urinario superior. No existen diferencias en el tamaño renal. La zona de disposición del stent está marcada con asteriscos. Uréter derecho engrosado.



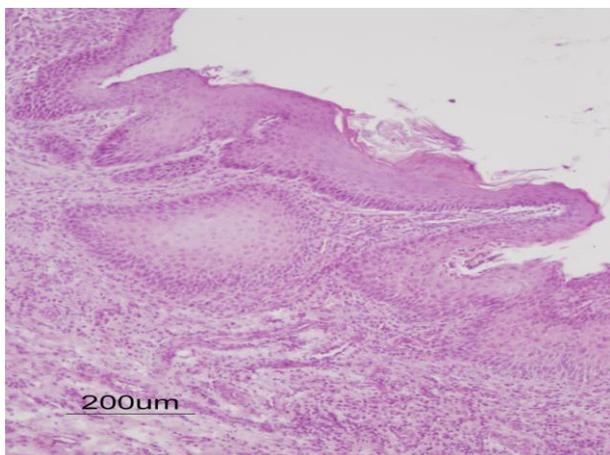
**FIGURA 70. Grupo C.** Tracto urinario superior. Doble estenosis ureteral, que coincide con el lugar de implantación del stent ureteral. La estenosis se debe a la migración temprana del stent.



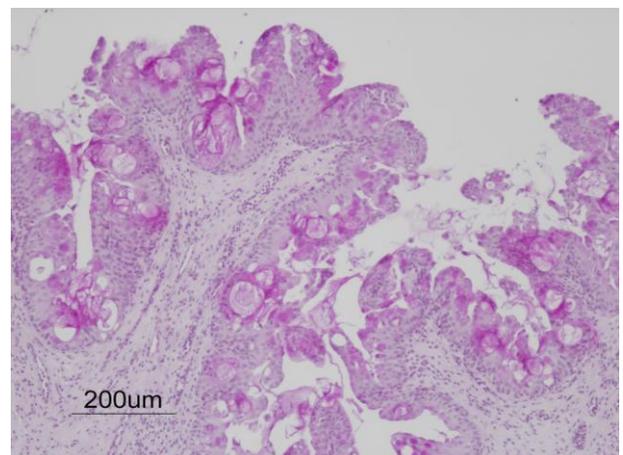
**FIGURA 71. Grupo C.** Uréter tras la retirada del stent. No se aprecia tejido hiperplásico, ni úlcera por presión en la pared ureteral en contacto con el cuerpo central del stent.



**FIGURA 72. Grupo C.** Ausencia de crecimiento urotelial en ambos extremos del stent metálico (\*-proximal) y (\*\*- distal).



**FIGURA 73. Grupo C.** (HE x10). Áreas de metaplasia escamosa con formación de queratina.



**FIGURA74. Grupo C.** (PAS x10). Proyecciones polipoides con quistes a nivel intraepitelial (PAS+).



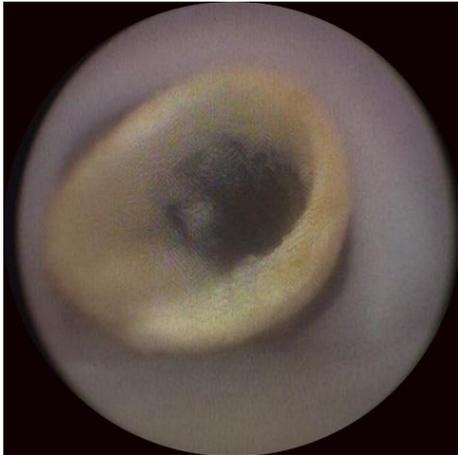
# Iconografía. Grupo D



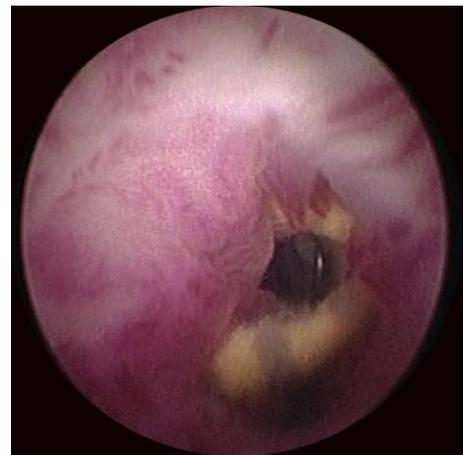
**FIGURA 75. Grupo D.** La luz ureteral distal al HMS permanece permeable sin crecimiento urotelial. Fase III. Imagen ureteroscópica.



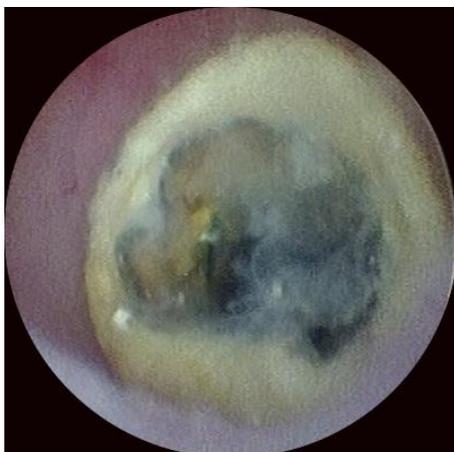
**FIGURA 76. Grupo D.** Obstrucción parcial del extremo distal del HMS. Se observan las proyecciones uroteliales. Fase III. Imagen ureteroscópica.



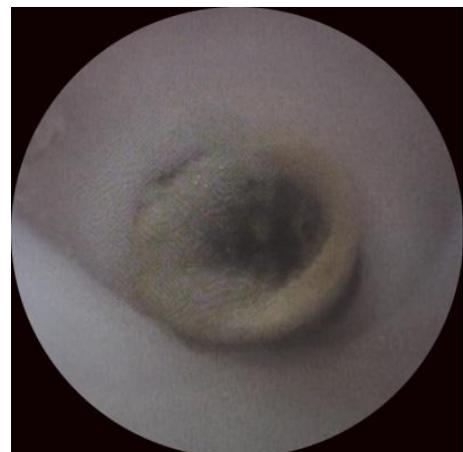
**FIGURA 77. Grupo D.** El extremo distal del HMS, la sección de ePTFE, permanece libre de crecimiento urotelial. Fase III. Imagen ureteroscópica.



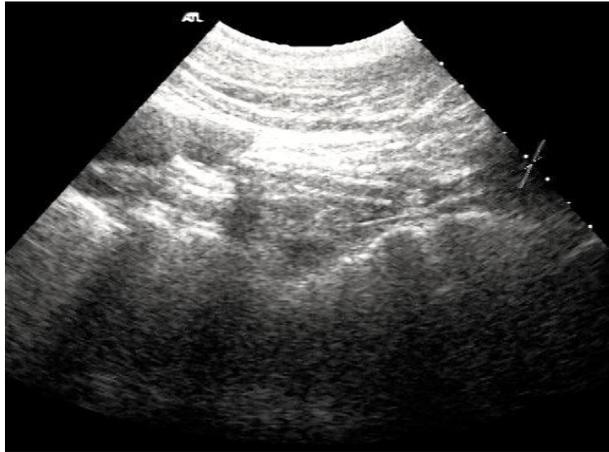
**FIGURA 78. Grupo D.** Obstrucción grave en el extremo distal del HMS. Fase III. Imagen ureteroscópica.



**FIGURA 79. Grupo D.** Extremo distal del HMS sin muestras de crecimiento urotelial adyacente. Fase III. Imagen ureteroscópica.



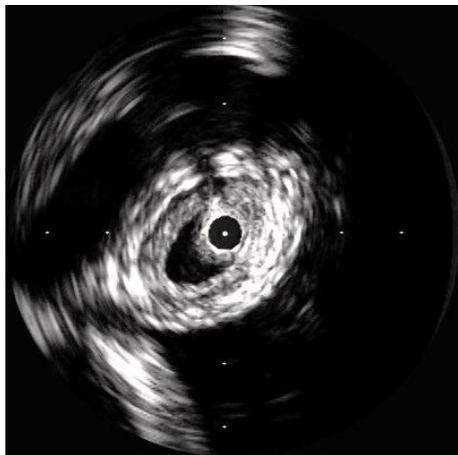
**FIGURA 80. Grupo D.** Distensión ureteral sin hiperplasia urotelial (extremo distal). Fase III. Imagen ureteroscópica.



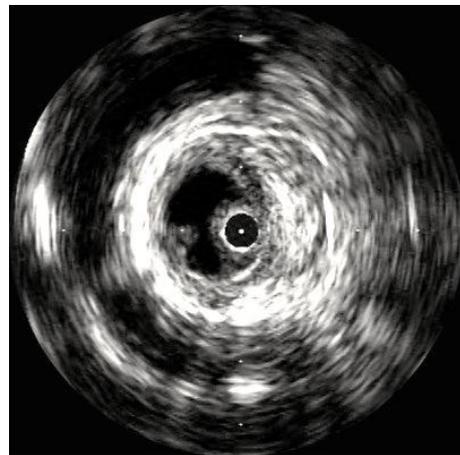
**FIGURA 81. Grupo D.** Corte longitudinal. Sombra acústica del extremo proximal del HMS (ePTFE). Fase III. Imagen



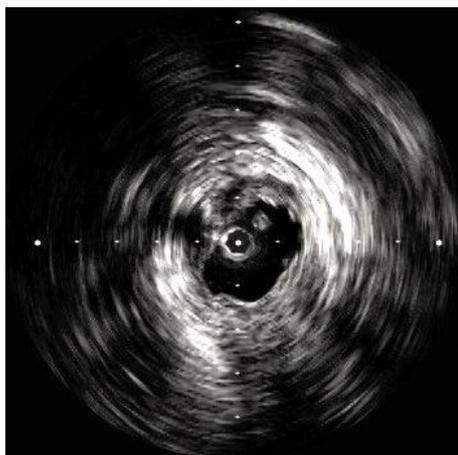
**FIGURA 82. Grupo D.** Corte longitudinal. Nefrosonografía. (Grado 0). Fase III .



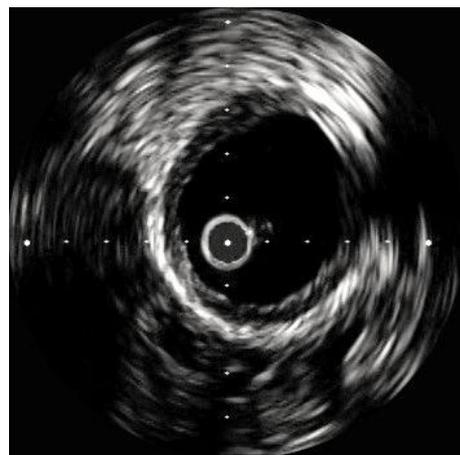
**FIGURA 83. Grupo D.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Engrosamiento de la capa mucosa ureteral. Fase III.



**FIGURA 84. Grupo C.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Pequeño crecimiento polipoide, circunscrito a la capa mucosa. Segmento ureteral adyacente al extremo distal del stent. Fase III.



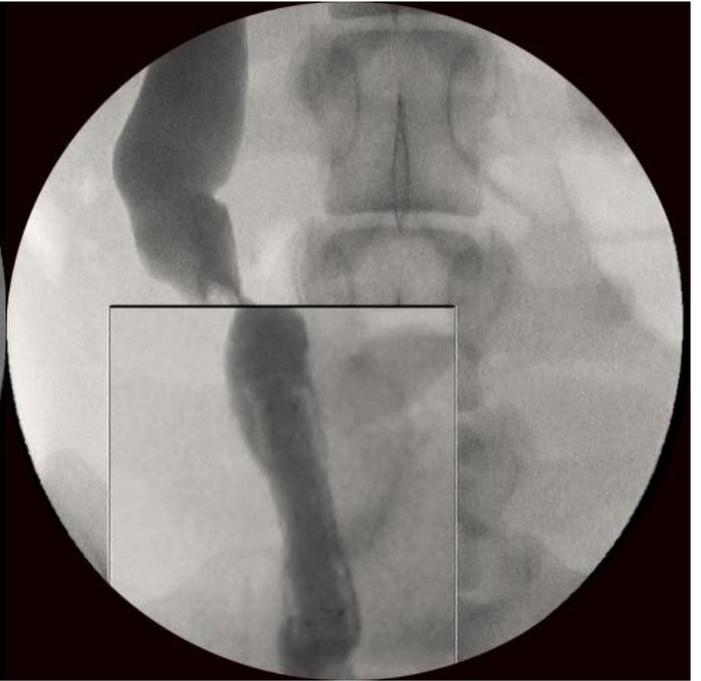
**FIGURA 85. Grupo D.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Crecimiento polipoide en el segmento ureteral adyacente al extremo distal del stent. Fase III.



**FIGURA 86. Grupo D.** Imagen de ultrasonografía endoluminal. Distensión luminal ureteral. La pared ureteral no presenta alteraciones. Fase III.



**FIGURA 87. Grupo D.** Imagen fluoroscópica. Ureteropiografía retrógrada. Fase III. Correcto drenaje del HMS.



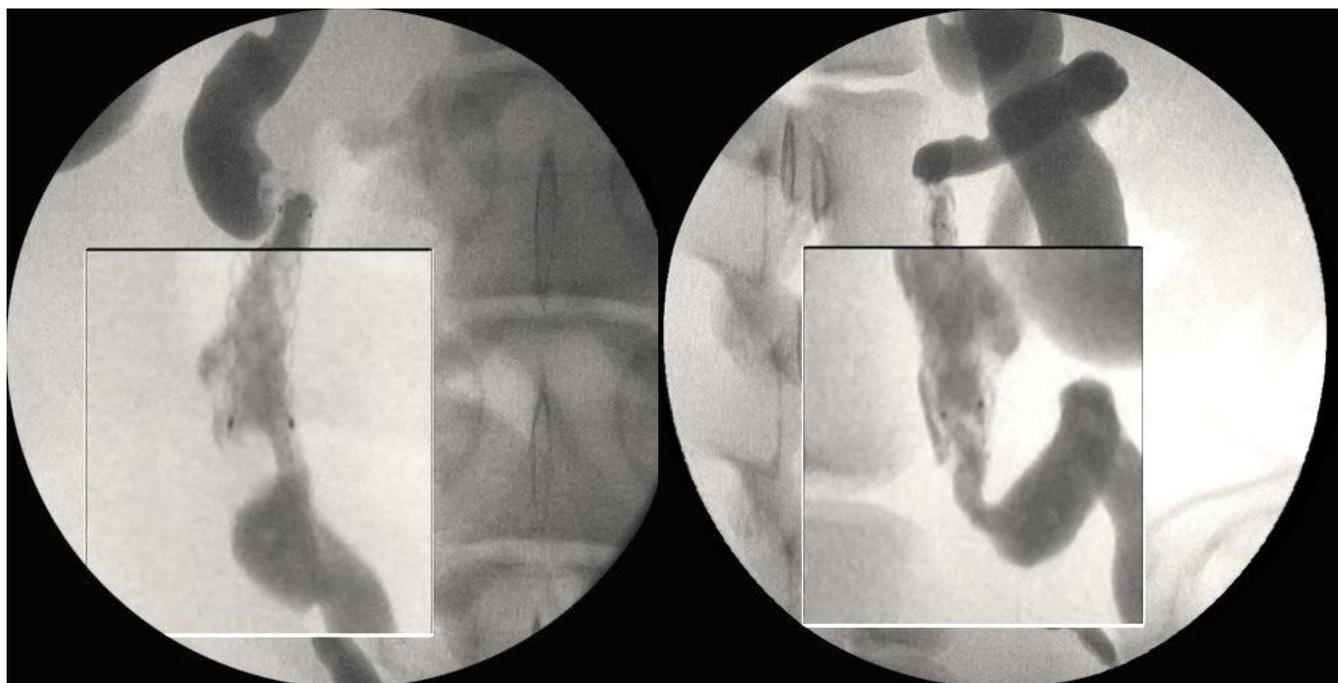
**FIGURA 88. Grupo D.** Imagen fluoroscópica. Ureteropiografía retrógrada. Fase III. Ausencia de hiperplasia urotelial en el extremo proximal del HMS.



retrograda. Fase III. Correcto drenaje del HMS. Defecto de anclaje en el tercio distal del HMS a la pared ureteral.

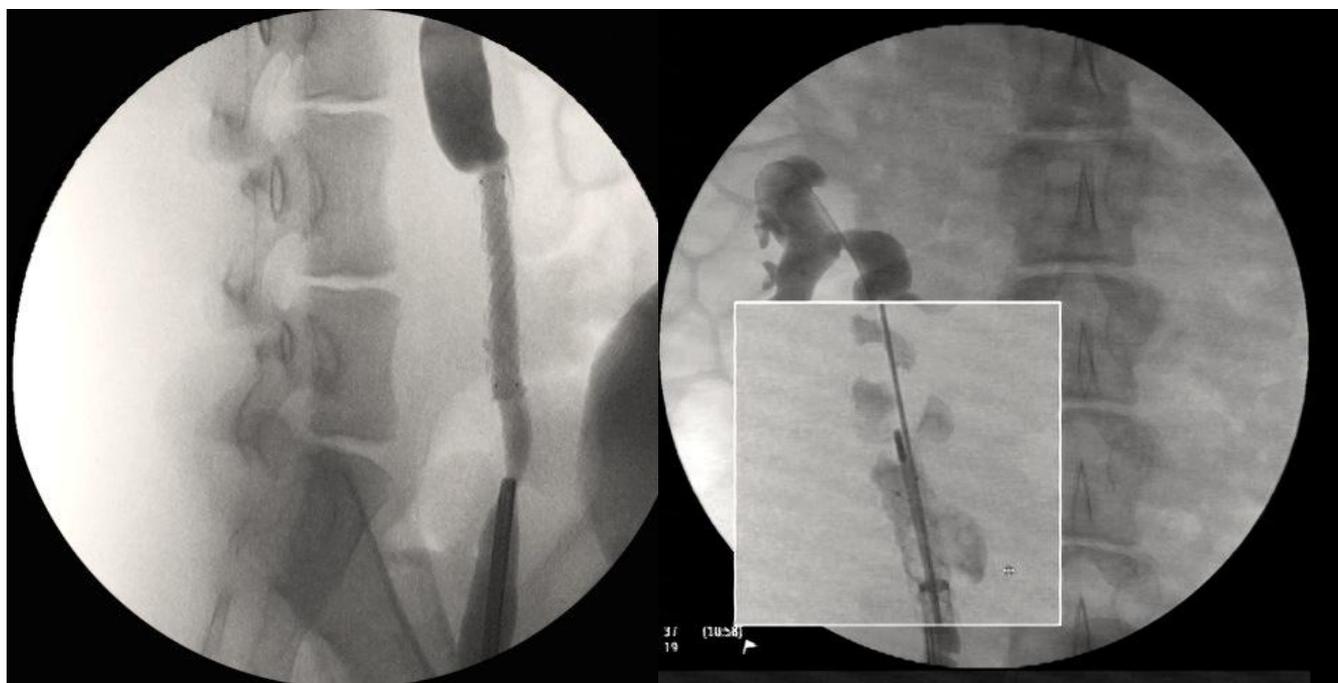


retrograda. Fase III. Correcto drenaje del HMS. Ureteres muy tortuosos. Imagen típica en la especie porcina tras la resolución de la uropatía.



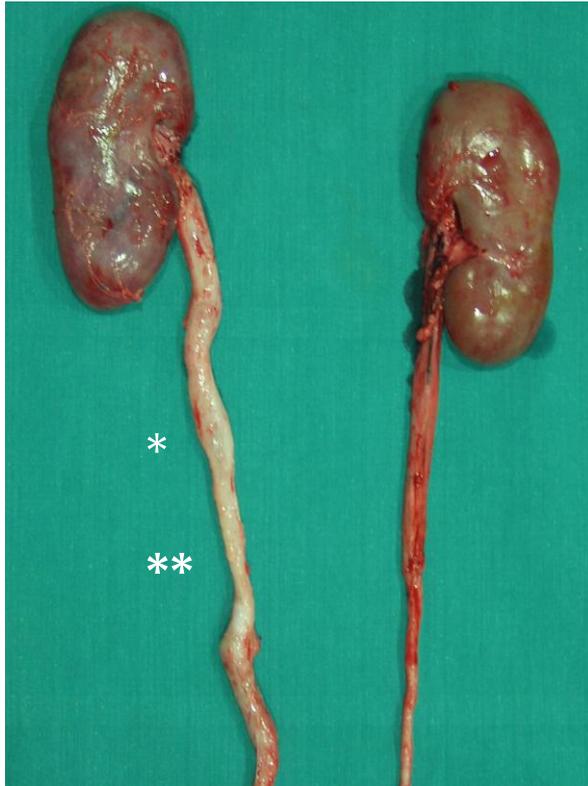
**FIGURA 91.** Grupo D. Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Defecto de relleno en el extremo distal del HMS, compatible con crecimiento urotelial reactivo. Fase III.

**FIGURA 92.** Grupo D. Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Defecto de relleno en el extremo distal del HMS, compatible con crecimiento urotelial reactivo. Fase III.

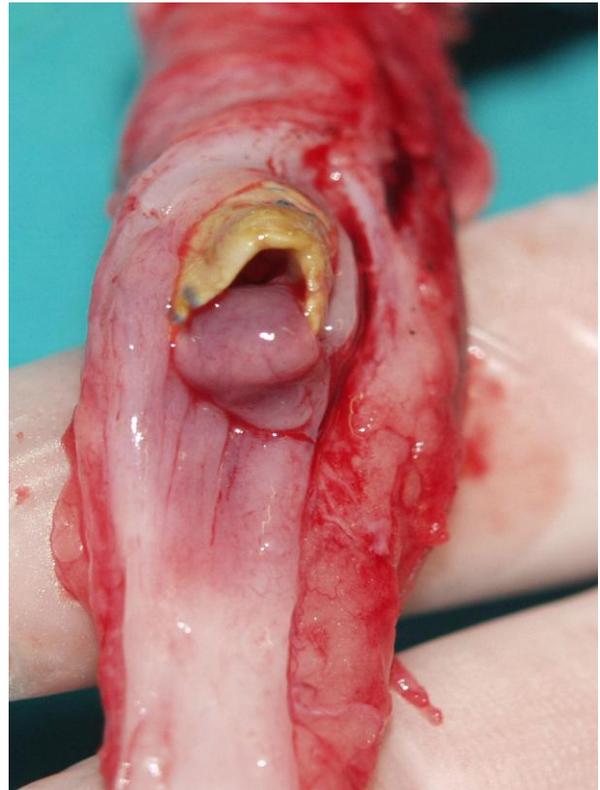


**FIGURA 93.** Grupo D. Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada. Correcto drenaje del HMS. Fase III.

**FIGURA 94.** Grupo D. Imagen fluoroscópica. Ureteropielografía retrógrada Control de la sonda de ultrasonografía endoluminal, situada en extremo proximal del HMS.



**FIGURA 95. Grupo D** Tracto urinario superior. No existen diferencias en el tamaño renal. La zona de disposición del stent está marcada con asteriscos. Uréter derecho engrosado.



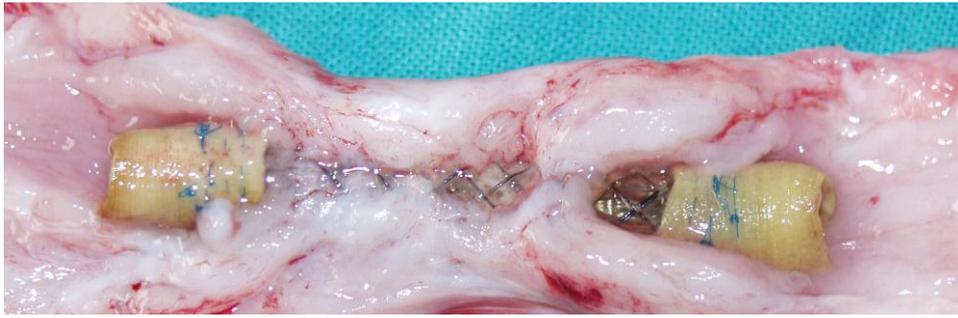
**FIGURA 96. Grupo D.** Crecimiento urotelial obstructivo en el extremo distal del HMS.



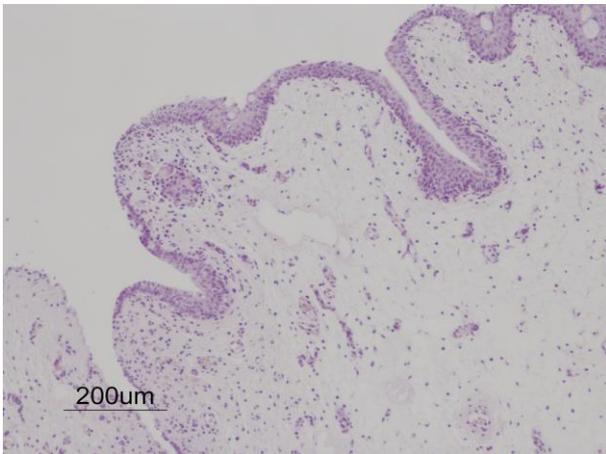
**FIGURA 97. Grupo D.** Localización del HMS en el uréter derecho (flecha). Uréter izquierdo-Control.



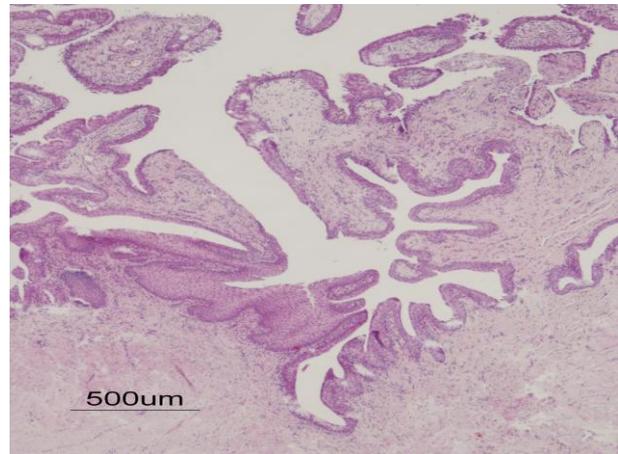
**FIGURA 98. Grupo D.** Ausencia de proyecciones uroteliales en el uréter adyacente al HMS (retirado). Se aprecia una zona central con daño en la pared ureteral por presión del HMS (flecha).



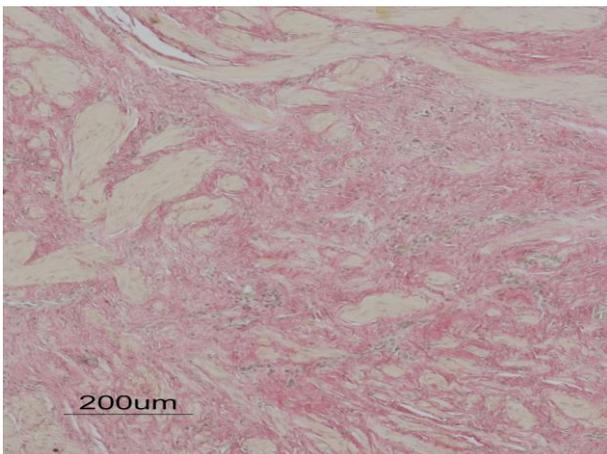
**FIGURA 99. Grupo D.** HMS implantado en uréter. Se observa la ausencia de hiperplasia urotelial en ambos extremos del stent híbrido.



**FIGURA 100. Grupo CD (H-E x10).** Hiperplasia urotelial. Existen zonas carentes de urotelio. Engrosamiento de la lámina propia. (PAS+).



**FIGURA 101. Grupo D.** (H-E x4). Hiperplasia urotelial.



**FIGURA 102. Grupo D.** (VG x10). Presencia de haces musculares cortos y muy gruesos (hipertrofia), no hay continuidad de las fibras musculares, gran presencia de tejido fibroso.



**FIGURA 103. Grupo C.** (PAS x20). Epitelio muy desarrollado, vacuolizado y hay zonas donde el epitelio se ha transformado en un epitelio simple cilíndrico glandular.

El término de estenosis ureteral representa un concepto amplio, en el que tienen cabida numerosas presentaciones clínicas y diversas etiologías. Por tanto, la elección entre las diferentes alternativas de tratamiento, debe realizarse de manera individualizada, considerando con detenimiento todas las variables que se presentan, como el estado general del paciente, la afectación renal en el momento del diagnóstico, la etiología de la obstrucción, las características de la estenosis; así como las opciones disponibles en el centro hospitalario y por supuesto, las preferencias del propio paciente y de sus familiares<sup>7</sup>.

El tratamiento de esta afección urológica se puede realizar mediante cirugía convencional (ureterolisis, exeresis del segmento afectado y posterior reanastomosis, reimplantación ureteral, plastias, ureterotomía intubada, etc.)<sup>6-7,266</sup>. Existen otras técnicas basadas en la cirugía mínimamente invasiva que comprenden lo que actualmente conocemos como Endourología<sup>8-9,53-54,584-585</sup>.

La Endourología ha revolucionado la técnica urológica de los últimos tiempos, haciendo más sencillos algunos procedimientos al realizarse a través de los conductos naturales y, por ende, ser menos invasivos. Estas técnicas son actualmente la punta de lanza de la innovación en la terapéutica urológica<sup>586-588</sup>. La implantación de las técnicas endourológicas en el tratamiento de la uropatía obstructiva ofrece importantes beneficios: procedimientos menos invasivos, disminución de la morbi-mortalidad, del traumatismo quirúrgico y del tiempo quirúrgico, reducción del periodo de convalecencia, así como del tiempo de hospitalización e incorporación a la vida laboral más temprana, y una curva de aprendizaje sencilla<sup>7,53</sup>. Todos estos factores no sólo tienen un impacto beneficioso para el paciente y el cirujano, sino también para el sistema sanitario, al

disminuir los costes relacionados con el procedimiento<sup>17,542</sup>.

Por todos estos motivos, las técnicas endourológicas son consideradas como la primera línea de actuación ante la estenosis ureterales de naturaleza intrínseca, que presentan una longitud inferior a 2 cm<sup>7</sup>. Las estenosis cortas responden mejor a la dilatación que las largas, debido probablemente al grado de compromiso vascular. Desgraciadamente, los porcentajes de éxitos evidenciados mediante estas técnicas son inferiores a los obtenidos mediante técnicas reconstructivas<sup>589</sup>. En este sentido, la naturaleza isquémica de la estenosis, relacionadas con desvitalización del uréter son generalmente refractarias a tratamientos endoluminales, como endoureterotomía mediante láser Holmium<sup>590</sup>. La inadecuada perfusión vascular es la causa de la desvitalización. Las estenosis secundarias a inflamación cicatricial tienden a tener una respuesta más pobre porque hay un gran desarrollo de fibrosis cicatricial asociada al proceso. Con una notable excepción de las estenosis formadas directamente por tejido neoplásico, todas las estenosis son causadas por cambios cicatriciales que afectan al uréter mismo o a los tejidos periureterales. Una disrupción de la cicatriz, como en el tratamiento endourológico, es de nuevo reparada por la deposición de fibroblastos, con un último cambio a fibrocitos<sup>53,55</sup>.

Actualmente el éxito potencial en el tratamiento endourológico de estenosis ureterales es más dependiente de la naturaleza de las estenosis que del método de tratamiento empleado<sup>591-592</sup>.

Con todo, su empleo como primera opción terapéutica queda completamente justificado cuando las características de la estenosis son favorables; debido a que el abordaje endourológico, indudablemente, conlleva una menor tasa de

complicaciones, disminución del traumatismo quirúrgico y por ende, menor morbilidad<sup>15,593-594</sup>. Asimismo, se trata de procedimientos de corta duración, lo que además, le otorga importantes ventajas en el manejo de pacientes con elevado riesgo anestésico, incluso cuando las características de la obstrucción no sean las idóneas. Si el tratamiento inicial mediante una técnica endourológica fracasa, la repetición del procedimiento está indicada, antes de proceder a la resolución reconstructiva. Independientemente de ello, el abordaje endourológico también se considera el tratamiento de elección para pacientes que presenten condiciones desfavorables para la cirugía reconstructiva o rechacen esta alternativa<sup>7,595</sup>.

Los catéteres ureterales doble *jota* ofrecen claras ventajas frente a las técnicas de drenaje tradicionales, principalmente porque proporcionan un drenaje interno de la orina, evitando así la necesidad de recurrir a sondas de nefrostomía. Sin embargo, el empleo de catéteres ureterales doble *jota* se relaciona con una alta tasa de complicaciones<sup>8,459</sup>. De este modo, muchos de los pacientes desarrollan incrustaciones, incluso con los materiales más avanzados, en otros pacientes el dispositivo no ofrece un adecuado drenaje de la orina y puede repercutir de manera negativa en la función renal y en molestias en sus portadores<sup>6,8,17,37</sup>. La nefrostomía corrige inmediatamente la anormalidad bioquímica, pero no es una buena práctica para drenajes a largo plazo pues se asocia con complicaciones en un 4-5% de los pacientes (hemorragia, infección), disminuyendo el nivel de vida. El empleo de catéteres doble *jota* es claramente más aceptable aunque conlleva su renovación a intervalos regulares porque puede ocluirse, incrustarse, migrar o fracturarse<sup>21,35,39-40</sup>.

Por su parte, las técnicas reconstructivas, sobre todo el abordaje laparoscópico, representan la opción terapéutica de elección cuando la estenosis tiene una longitud superior a 2 cm o cuando la obstrucción tiene una etiología extrínseca. Por lo general, se trata

de técnicas quirúrgicas que requieren cierta destreza y experiencia por parte del cirujano, debido a que el desarrollo de complicaciones, así como los resultados a medio y largo, son ampliamente dependientes de la técnica en sí. Se han descrito multitud de técnicas de reconstrucción del tracto urinario superior. La elección entre unas u otras depende fundamentalmente de la localización de la lesión estenótica; así como de la longitud de la misma<sup>7,11,596</sup>.

De esta manera, las estenosis del uréter proximal o medio pueden ser resueltas mediante ureterouretostomía, siempre y cuando la longitud de la lesión no supere los 3 cm; debido a que esta técnica se asocia con altos índices de reestenosis. Pese a ello, la ureterouretostomía presentan importantes ventajas frente a otras técnicas de reimplantación ureteral, principalmente en lo referente a la preservación de la integridad de la vejiga de la orina y del mecanismo antirreflujo natural del uréter<sup>7,597-599</sup>. En raras ocasiones, la estenosis puede afectar directamente a la pelvis renal, no siendo factible, por lo tanto, la anastomosis a este nivel. En estos casos, el defecto de la pelvis renal se puede resolver mediante una ureterocalicostomía, la cual persigue la reimplantación del segmento proximal del uréter en el cáliz renal inferior, a través del polo caudal del riñón<sup>599-601</sup>. A pesar de que este procedimiento se ha desarrollado para pacientes con elevado grado de hidronefrosis, donde el acceso renal al sistema caliceal puede resultar relativamente sencillo; también es factible en individuos que no presenten una disminución del parénquima renal<sup>600</sup>. Por otra parte, es posible que defectos largos del uréter proximal y medio impidan la correcta realización de una ureterouretostomía, en cuyo caso, es necesario plantearse la posibilidad de realizar una ureteroneocistostomía<sup>598,602-603</sup>. Cuando la longitud del uréter no permita la reimplantación vesical, cabe plantearse la anastomosis del uréter en el sistema colector contralateral, transureteroureterostomía; siempre y cuando no exista ninguna afección de

presentación bilateral y la longitud del uréter sea suficiente para realizar la transposición<sup>7,598,601</sup>.

Por otra parte, los defectos del uréter distal requieren la reimplantación directa del órgano en el ápex vesical, mediante la realización de técnicas de ureteroneocistostomía. Asimismo, cuando la longitud del uréter remanente, después de la resección del tejido afectado, no garantiza una anastomosis libre de tensión, es posible recurrir a diferentes estrategias para subsanar el déficit de tejido. Una primera maniobra es la psoalización vesical, que permite cierta movilización y elevación del órgano, facilitando la reimplantación ureteral. Cuando la fijación al psoas no proporciona una laxitud suficiente para la correcta ejecución de la técnica, se puede recurrir a otras técnicas de reimplantación vesical como el “*Boari Flap*”, que puede corregir defectos ureterales de hasta 10- 15 cm<sup>598,602-603</sup>. Las estenosis de mayor longitud pueden necesitar la realización del descenso renal ipsilateral, o bien requerir la reconstrucción del tracto urinario mediante la incorporación de un segmento intestinal<sup>7,598</sup>.

La sustitución ureteral con intestino fue descrita por Shoemaker en 1906 y en 1956 Goodwin *et al* que describieron una primera serie de uréter ileal<sup>604-605</sup>. El empleo de segmentos intestinales está generalizado en urología con fines reconstructivos como sustituto ureteral y vesical y para cirugía de aumento vesical<sup>606</sup>.

El principal segmento utilizado para la sustitución ureteral es el íleon<sup>607-608</sup>, la segunda opción más empleada es el colon<sup>609-610</sup>, y anecdóticamente el estómago<sup>611</sup>, y el apéndice<sup>612</sup>. Debido a la capacidad absorbente del intestino, es un requisito indispensable que el paciente tenga una correcta función renal (Creat. sérica < 2ml/dl) para que sea posible tolerar el exceso de iones que provoca el contacto con la mucosa intestinal. También existen circunstancias que impiden el empleo de intestino como injerto ureteral y estas son: radioterapia previa, debida a la enteritis rádica que produce alteraciones en la vascularización intestinal; la enfermedad inflamatoria

intestinal y la insuficiencia hepática. Tampoco debe llevarse a cabo con obstrucción infravesical o alteraciones funcionales de la vejiga de la orina<sup>613</sup>.

El empleo de intestino como derivación urinaria presenta una serie de trastornos metabólicos asociados. Esto es debido a que las funciones principales de tubo digestivo son la digestión del alimento, la absorción de agua y nutrientes, y la excreción de los residuos sólidos resultantes de ambos procesos. Pero no solo hay complicaciones derivadas de la interposición de intestino en la vía urinaria, sino que la resección de un segmento de intestino puede provocar: problemas de mala absorción, hipertrigliceridemias, diarreas, déficits de absorción de vitaminas B<sub>12</sub> y sales biliares que pueden llegar a ser de hasta un 20-30% en pacientes con resecciones ileales<sup>614</sup>.

Desde la década de los 80 del siglo pasado se han sucedido una serie de acercamientos al drenaje urinario mediante uréter artificial, los primeros resultados prometedores se consiguen en 1994 cuando se publicó el empleo de drenaje urinario empleando stents, diseñados por Lingam *et al*, que comunican el sistema colector renal con la vejiga de la orina a través de un drenaje intracorpóreo subcutáneo. Como desventaja de estos primeros sistemas es que era necesario reemplazarlo cada 4-6 meses y por lo tanto es necesario intervenir al paciente y localizar el trayecto del stent antiguo para cambiarlo por el nuevo. Son estudios en un número muy bajo de pacientes (n=2) y con un corto seguimiento, 6-9 semanas<sup>615</sup>. Otros estudios clínicos reservan estos injertos artificiales para pacientes con corta expectativa de vida por su alto porcentaje de obstrucción<sup>616</sup>. Mejores resultados se han obtenido con el PTFE expandido como uréter artificial en modelo animal<sup>617</sup>.

Actualmente existen dos únicos dispositivos empleados a nivel clínico como uréter artificial. El primero es un stent extraanatómico de 8F y 65 cm doble pigtail (Paterson-Forrester stent; Cook), que se

puede emplear sólo en casos de enfermos con corta expectativa de vida. El segundo es una derivación extraanatómica mediante prótesis subcutánea (con cuerpo central de PTFE expandido), que se coloca a modo de drenaje nefrovesical (Detour stent, Mentor-Porges), que permite su empleo a largo plazo. Las indicaciones más comunes de este dispositivo son la resolución de los procesos obstructivos de origen tumoral (linfoma, cáncer de próstata, vejiga de la orina, colon, y cérvix). Se ha descrito su empleo también en la uropatía obstructiva de origen no neoplásico (aneurisma de aorta compresivo con repercusión urinaria), en la uropatía asociada a radioterapia y en la necrosis ureteral o estenosis ureterales complejas en el trasplante renal<sup>564,618</sup>.

La última alternativa propuesta para la resolución de las estenosis ureterales intrínsecas es el autotrasplante renal. Esta técnica queda relegada a aquellos casos en los que, debido a la corta longitud del uréter remanente, resulte imposible efectuar cualquier otro procedimiento reconstructivo, la interposición ileal esté contraindicada y el paciente presente el riñón contralateral con una funcionalidad deficiente o nula.

Por lo que la resolución de estenosis complicadas puede ser un camino muy complicado para paciente y urólogo. El estudio y el desarrollo de nuevos stents metálicos ureterales puede provocar un gran avance en el tratamiento minimamente invasivo de la uropatía obstructiva. Ya que su efectividad es menos dependiente de la naturaleza de la estenosis que los anteriores métodos citados. Esto es debido a que la efectividad de estas endoprótesis no está basada en la cicatrización por segunda intención como si ocurre en las demás técnicas endourológicas, que dependen en gran medida del grado de afectación vascular del segmento ureteral afectado.

A pesar de que el sistema urinario puede parecer un órgano muy apropiado para la disposición de stents metálicos ya que está compuesto por estructuras tubulares como son el uréter y la uretra y estos

tienen una considerable incidencia de lesiones estenóticas y obstructivas, el empleo de estos está muy restringido en la actualidad. Por lo que según Liatsikos *et al*, el stent ureteral ideal todavía no ha sido encontrado<sup>18,462,511,619</sup>.

Una de las principales ventajas de los stents metálicos ureterales es que según su diseño deberían ser incorporados al espesor de la pared ureteral como ocurre con sus homólogos vasculares. El urotelio puede proliferar entre la malla metálica y cubrir la superficie interna del stent, lo que disminuye el riesgo de infección, incrustación y de migración. Por lo que serviría de andamio interno integrado en el espesor de la pared ureteral que es su finalidad<sup>51,509,549</sup>. Esta circunstancia no ocurre en todos los casos por lo que el empleo de stents metálicos es limitado<sup>549</sup>.

Los principales factores limitantes de la expansión de los MS en el tratamiento de la uropatía obstructiva superior son la migración, la incrustación, la infección, el crecimiento tumoral y la reacción hiperplásica urotelial<sup>49,411,511,514,535,543-544,547,554,559,620-621</sup>. Todas estos efectos adversos conllevan al fracaso de los stents metálicos por la obstrucción del trayecto ureteral donde se dispone el stent o en los extremos de este. De todos estos, la hiperplasia urotelial está descrita por diferentes autores como la principal causa de reobstrucción<sup>50,511,516-517,529, #563,544,552,554,622-624</sup>.

Para paliar los problemas relacionados con el crecimiento urotelial obstructivo, se inició el uso de stents metálicos recubiertos<sup>50,462,482,517</sup>. A diferencia de los stents no recubiertos que pueden ser obstruidos a lo largo de toda la superficie del stent y en los extremos de este, los stents metálicos recubiertos circunscriben el crecimiento hiperplásico urotelial en estos dispositivos a los extremos del stent<sup>482,498,509,516,549</sup>. Esto ha conllevado que los problemas relacionados con la migración, la incrustación y la infección continúen<sup>51,505-506,528,538,540,620,625</sup>.

A pesar de que el crecimiento hiperplásico urotelial es el principal escollo para la expansión en el uso de los MS, la etiopatogenia de este fenómeno sigue actualmente en debate entre los investigadores<sup>52,482,549-550</sup>.

Como ha quedado descrito anteriormente en la revisión bibliográfica son multitud de autores los que se han intentado explicar este fenómeno, pero debido al escaso número de estudios experimentales y a que los estudios a nivel clínico no permiten extraer todas las conclusiones posibles debido a la falta de resultados anatomopatológicos, el consenso sobre este asunto no es unánime.

Así podemos resumir las diferentes teorías de la forma siguiente. Los primeros trabajos describen desde sus inicios la aparición de hiperplasia asociada a la disposición de stents metálicos, una cuestión es clara, su aparición es temprana y parece circunscribirse a las primeras 4 semanas<sup>498</sup>. Posteriormente, otros autores en un estudio clínico no achacan la obstrucción inicial a la aparición de hiperplasia, sino más bien a un engrosamiento no hiperplásico de la capa mucosa ureteral, aunque este engrosamiento puede avanzar hasta hiperplasia si la malla metálica no se epiteliza. Aunque están de acuerdo con el primer grupo en que la reacción ureteral se inicia en las primeras semanas de la colocación del stent metálico<sup>508</sup>. El primer trabajo experimental, describe que la causa de la hiperplasia es la excesiva distensión ureteral que se provoca al colocar un stent ureteral, relacionando la colocación de stents de gran calibre con la aparición de hiperplasia<sup>552</sup>. Otros autores en estudios en modelo animal concluyen que la sola presencia de un stent metálico es suficiente para desencadenar una reacción hiperplásica de tipo obstructivo<sup>513</sup>.

Uno de los mejores trabajos experimentales es el conducido por el grupo francés de Desgrandchamps, estos autores describen en su trabajo científico que la posible causa de la obstrucción en el stent metálico podría deberse a la diferencia entre el segmento

aperistáltico que se produce al colocar una stent ureteral y el uréter adyacente que si presenta peristaltismo. Una teoría diferente a las anteriores describe que la principal causa de la aparición de la hiperplasia urotelial son los detritus intraluminales que se depositan en el stent metálico<sup>624</sup>. Otra causa descrita como iniciadora de la formación de hiperplasia es el trauma ureteral relacionado con la inserción del stent sobre la pared del uréter<sup>550</sup>.

En 2005 nuestro grupo de trabajo en la línea de investigación de Uropatía obstructiva también describió sus primeros hallazgos relacionados con la reobstrucción de los stents metálicos ureterales, aportando una hipótesis que aclare el agente etiopatogénico causante de la hiperplasia urotelial<sup>52</sup>.

Tras nuestro estudio experimental en la especie porcina consideramos que la hiperplasia es el resultado del efecto irritativo de los extremos del stent metálico que afecta al urotelio, lamina propia y capa muscular. Esta acción-reacción del stent es más evidente sobre todo en el extremo distal, como ya habían demostrado trabajos previos<sup>77,544,549</sup>. La actividad peristáltica de este segmento ureteral incrementa el efecto irritativo del extremo metálico del stent, ya que actúa en cada onda peristáltica. Las capas ureterales lesionadas son lesionadas por esta acción y se produce la hiperplasia como reacción tisular. Como demuestra nuestro primer trabajo experimental en stent metálicos, la lesión histológica avanza en profundidad en las capas ureterales hasta dañar la capa muscular y provocar un segmento adinámico en los extremos del stent metálico. Por lo que el fracaso de los stents podría ser la interacción entre el extremo del stent metálico, el urotelio y el peristaltismo inicial en los extremos del stent. Por lo que la afirmación de Pauer *et al*<sup>498</sup>, relacionada con que la hiperplasia es un problema común con la disposición de stents ureterales pero que no necesariamente ocurre en todos los pacientes<sup>623</sup>, puede ser explicada en nuestra opinión, dependiendo de si los extremos del stent metálico se asientan en

un segmento ureteral con peristaltismo o no. De este modo si el stent se coloca en un segmento estenosado y por lo tanto tiene afectada la capa muscular, el extremo del stent no interactúa con la pared ureteral y no se produce hiperplasia como reacción al efecto irritativo del extremo del stent metálico. Si por el contrario al liberar el stent metálico se coloca en un segmento con peristaltismo, esta interacción provoca la hiperplasia debido a la agresión que provocan los extremos del stent en la pared ureteral. Por lo que quedaría explicado porque en algunos pacientes se produce la hiperplasia y en otros no. A la vez que se da explicación a porqué la hiperplasia urotelial es una reacción temprana y también porqué esta reacción se circunscribe a las primeras semanas post-implantación. Este último hecho se relaciona con la lesión progresiva del stent metálico hacia las capas más profundas del uréter, al afectar la capa muscular, las fibras musculares que la componen se fragmentan y se desorganizan, como queda demostrado en el estudio histológico publicado en 2005. Este incremento de fibras de colágeno provoca que los segmentos adyacentes al stent metálico se conviertan en adinámicos, así que al inhibirse el peristaltismo desaparece la interacción entre los extremos del stent metálico y el uréter adyacente a estos desapareciendo el agente etiológico de la hiperplasia urotelial<sup>52</sup>.

Es esta hipótesis en la que se basa el presente trabajo experimental, la inhibición o disminución de la interacción entre los extremos del stent metálico y el segmento peristáltico adyacente a estos disminuye la hiperplasia.

En la bibliografía científica tanto a nivel clínico, como experimental en modelos canino, cunícula como en los últimos tiempos en la especie porcina hay multitud de soluciones propuestas para disminuir o inhibir la uropatía obstructiva que en ocasiones acontece tras la disposición de los stents metálicos ureterales y entre estas soluciones se encuentran las evaluadas en esta trabajo de Tesis Doctoral<sup>566-567</sup>.

Una de las primeras soluciones propuestas fue y continúa siendo, la colocación de stents metálicos de un diámetro mayor al fisiológico. De este modo aunque se produzca la formación de hiperplasia urotelial a nivel de los extremos del stent, esta tiene una menor probabilidad de ser obstructiva. Desde las primeras aplicaciones clínicas de los stents metálicos realizadas por Pauer y Lugmayr en 1992 ya se emplea este recurso para disminuir los efectos del estrechamiento provocado por la hiperplasia urotelial. Disponiendo stents de entre 7 y 10 mm<sup>498</sup>, que además de disminuir la probabilidad de obstrucción también permitirán futuras reintervenciones para desobstruir los mismos<sup>503,539</sup>. A este respecto Burgos *et al*, comprueban en un estudio clínico que en los pacientes en que liberaron prótesis metálicas de 4 mm se obstruyeron por crecimiento hiperplásico y sin embargo en el resto de pacientes de su serie publicada en 1999, en los que colocan stents de 8mm no documentan obstrucción secundaria a hiperplasia urotelial<sup>549</sup>.

Barbalias *et al* y otros autores, también emplean stents de gran calibre, 10mm, aunque al igual que Thijssen *et al* consideran que esto es la causa etiológica de la hiperplasia urotelial<sup>49,51,514,544,550,552,554,584,626</sup>. De hecho autores como Flueckiger *et al* y Nishino *et al* afirman que si se dispusieran stents de menor diámetro interno en el uréter esto no sucedería, pero como el primer objetivo es conseguir la permeabilidad ureteral y el tratamiento de la uropatía obstructiva, la posible reacción hiperplásica urotelial queda en un segundo plano<sup>508,550</sup>.

Sin embargo, Desgrandchamps *et al* en su estudio en modelo animal porcino, anteriormente citado, evalúa un stent metálico que solo es 2mm mayor que el diámetro ureteral interno de los animales en los que lo dispone. Aún así encuentra un estrechamiento en el extremo distal del stent, no obstante la explicación a este fenómeno es que se produce una descoordinación entre el segmento dilatado por el

stent y el uréter peristáltico sano adyacente a los extremos del stent. Por lo que se produce una obstrucción funcional, sin la necesaria aparición de hiperplasia urotelial<sup>624</sup>.

A pesar de la polémica del adecuado calibre del stent metálico, el empleo de stents de gran calibre para asegurar la correcta permeabilidad del tracto urinario superior ha llegado hasta nuestros días. En publicaciones que comprenden el periodo de los últimos 3 años, el uso de stents metálicos de 7mm es habitual, para conseguir un buen anclaje de la prótesis y disminuir los efectos de la hiperplasia urotelial que ocurre tras la implantación durante las primeras semanas<sup>528,537,540</sup>. De hecho los dos principales stents metálicos que a día de hoy se disponen con mayor frecuencia, como son el Memokath<sup>®</sup> y el Uventa<sup>®</sup>, el menor tamaño de su diámetro disponible comercialmente es de 10,5 mm para el primero y de 7 mm para el segundo, por lo cual son diseños con un calibre claramente superior al fisiológico. Por lo que aunque previsiblemente una de las causas descritas de la producción de hiperplasia urotelial por muchos autores sea la disposición de stents de diámetro superior al fisiológico, esto no se ve respaldado por la pauta clínica diaria.

Otra solución que se emplea para disminuir los efectos obstructivos de la hiperplasia urotelial tras la colocación de stents metálicos es la disposición coaxial de un catéter ureteral doble jota temporalmente. Esta solución se realiza en sincronía a la colocación del stent metálico o como respuesta al proceso obstructivo que conlleva la colocación de un stent metálico<sup>50,508,627</sup>.

Ya en los inicios del empleo de los stents metálicos para el tratamiento de la obstrucción extrínseca ureteral, se describe que la respuesta inicial hiperplásica urotelial que ocurre en las primeras semanas se puede solventar con el empleo durante las primeras 4-6 semanas de un catéter ureteral doble jota, lo que aporta buenos resultados<sup>498,501,504,623,626</sup>. Otros autores extienden el tiempo de cateterización

hasta los 3 meses tras detectar la hiperplasia urotelial obstructiva, pero en los casos en que esta es leve, no colocan el catéter ureteral doble jota. Tras la colocación del catéter ureteral no encuentran entre sus pacientes signos de uropatía obstructiva<sup>51,514,517,549</sup>. Sin embargo, otros autores como Hekimoglu *et al* y Richter *et al*, hallan que en algunos pacientes en los que retiran el catéter doble jota se produce hidronefrosis, por lo que vuelven a colocar otro catéter que es recambiado cada tres meses, resolviendo el problema obstructivo de esta manera en todos los casos<sup>554,584</sup>. Hekimoglu *et al* son los primeros en concluir que la disposición de stents metálicos para el tratamiento de obstrucción ureteral de carácter maligno es seguro, pero que solamente es efectiva si va acompañada de la colocación conjunta de un catéter ureteral doble jota<sup>554</sup>.

El empleo de catéteres ureterales para el tratamiento de los efectos adversos de los stents metálicos es una constante hasta nuestros días como lo demuestra el hecho de que se emplean en series clínicas recientes de los años 2010-2013<sup>49,115</sup>. También es utilizado como paliativo en stents diseñados específicamente para su empleo en el uréter, no como ocurre en las primeras series, donde se aprovechan stents vasculares o biliares para el tratamiento de la uropatía obstructiva<sup>546</sup>.

A pesar de que la cateterización ureteral interna es una medida aceptada por la comunidad urológica para remediar la previsible hiperplasia urotelial tras la disposición de un stent metálico en la vía urinaria superior<sup>3,43,49,498,506,508,514,534,549,554,575</sup>, son escasos los trabajos que han estudiado la efectividad de esta maniobra y cual es la posible causa de que los catéteres ureterales alivien la previsible obstrucción<sup>77</sup>.

Desgrandchamps *et al* en un estudio en la especie porcina realizado con 4 ejemplares, colocan un stent metálico en ambos uréteres, intubando con un catéter ureteral doble jota uno de ellos. Un grupo se sacrifica al mes de seguimiento y en el otro grupo

retira el catéter al mes y continúan en estudio hasta los 3 meses. En ambos aparece crecimiento hiperplásico urotelial reactivo, y no se evidencia efecto protector del catéter ureteral al permanecer solo durante el primer mes<sup>77</sup>.

En este sentido, y como parte del trabajo de esta Tesis Doctoral, se incluye un artículo científico en el apartado de Producción Científica en el que valoramos los posibles efectos beneficios de la colocación preventiva de un catéter ureteral doble jota en el tratamiento mediante stents metálicos recubiertos de la obstrucción ureteral. El estudio comparativo realizado en 24 ejemplares de la especie porcina, permite constatar que los catéteres ureterales dispuestos durante 3 semanas no permiten disminuir la reacción hiperplásica urotelial, de hecho es en el grupo portador de catéter doble jota donde se aprecia mayor número de individuos con hiperplasia en los extremos del stent metálico. Aunque este estudio demuestra por primera vez en la literatura científica que la intubación con un catéter ureteral de los stents metálicos durante tres semanas disminuye con significación estadística la intensidad de la respuesta hiperplásica. Por lo que la intubación con catéter ureteral doble jota de los stents metálicos es beneficiosa para disminuir la hiperplasia urotelial de carácter obstructivo.

Hasta la fecha se desconoce el mecanismo por el cual la asociación de un catéter ureteral interno debería disminuir la formación de hiperplasia urotelial. Nuestra aproximación para el entendimiento de este hecho, es que consideramos que esta relacionada con el efecto fisiopatológico que provocan los catéteres ureterales doble jota. La principal acción que producen es la inhibición del peristaltismo y en consecuencia la ureterectasis<sup>28,452,628</sup>. Si consideramos nuestra hipótesis en la cual describimos que uno de los factores que provocan la aparición de la hiperplasia urotelial es la interacción entre el extremo del stent metálico y el segmento peristáltico ureteral

adyacente, al inhibir este peristaltismo en todo el uréter, no se produce ese efecto irritativo que desencadena la reacción hiperplásica.

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio experimental y de otros autores como Desgrandchamps *et al*<sup>77</sup>, no corroboran completamente esta teoría y algunos estudios clínicos confirman que la cateterización ureteral se debe mantener a largo plazo para mantener la permeabilidad del stent<sup>554</sup>.

Este hecho se puede explicar por el asincronismo que se produce entre la velocidad de aparición de la hiperplasia urotelial causada por el stent metálico y la inhibición del peristaltismo provocada por el catéter ureteral. El primero se instaura inmediatamente tras la liberación de la prótesis metálica<sup>501</sup>, y el segundo puede instaurarse entre el plazo comprendido de una semana<sup>628-629</sup>. Esta podría ser la causa por la cual los catéteres doble jota no son capaces de inhibir la formación de hiperplasia urotelial, pero sí disminuir la intensidad de la respuesta hiperplásica, ya que esta se limitaría a la primera semana tras la colocación del stent metálico ureteral.

Otra estrategia documentada en la literatura científica para el tratamiento de la reobstrucción por tejido urotelial de los stents metálicos es la colocación de un stent metálico de mayor longitud para de este modo cubrir completamente el stent metálico primitivo, aunque esto entra dentro de la manipulación posterior a la liberación. Este hecho muy frecuente en las series clínicas no tiene semejanza con nuestros trabajos, ya que en los tres trabajos presentados, en ninguno se realiza manipulación posterior del stent dispuesto<sup>51,539,544,584</sup>.

Otras prácticas descritas, aunque de uso poco frecuente, para mejorar la permeabilidad de los stents metálicos, una vez instaurada la hiperplasia urotelial, incluyen la dilatación con balón y el tratamiento con láser de Holmium para retirar el crecimiento hiperplásico obstructivo<sup>49,584,630</sup>.

Dentro de la misma línea de actuación, presentamos en esta Tesis Doctoral como uno de los artículos científicos adjuntos, un abordaje inédito cuya finalidad es inhibir la formación de hiperplasia urotelial, dentro del contexto de los stents metálicos<sup>565</sup>. El trabajo experimental en modelo animal porcino, parte de la hipótesis reflejada en este manuscrito de Tesis doctoral, que consiste en que al inhibir el peristaltismo ureteral en los segmentos adyacentes al stent metálico, no se produce el efecto irritativo en la pared ureteral que provoca la aparición de hiperplasia urotelial<sup>52</sup>. Para conseguir afectar el peristaltismo ureteral y siguiendo los resultados de nuestros estudios previos en modelo animal, se completa una endoureterotomía de 1 cm de longitud en el uréter contiguo a ambos extremos del stent metálico<sup>31,53,572</sup>. Los resultados de nuestro estudio demuestran que al provocar un segmento aperistáltico en el mismo momento en que se dispone el stent metálico se evidencian diferencias estadísticamente significativas frente a un grupo experimental en el que no se realiza la endoureterotomía en los extremos del stent metálico con respecto a la aparición de hiperplasia urotelial. Por lo que la hipótesis propuesta por nuestro grupo de investigación queda demostrada a nivel experimental, es necesario actuar en la zona de concurrencia del stent metálico con el uréter sano peristáltico para disminuir la formación de hiperplasia urotelial.

La principal estrategia actual, donde encontramos diferentes grupos de investigación, con distribución mundial incluido el nuestro, trabajando se centra en el diseño de stents metálicos específicos para el tracto urinario superior. Este es un antiguo tema de debate que costó más de 10 años dilucidar y que ha provocado que la comunidad urológica no considerase los stents metálicos como una terapia viable para el tratamiento de la uropatía obstructiva, y mucho menos su aplicación en obstrucciones de origen benigno.

Como se describe anteriormente, uno de las primeras respuestas al fracaso de los stents metálicos debida a la hiperplasia urotelial fue el empleo de stents recubiertos, para de esta manera reducir la posibilidad de obstrucción del stent por el crecimiento del tumor o por la hiperplasia urotelial. Tras los primeros trabajos sobre estos dispositivos, se extrajeron dos conclusiones importantes: los stents recubiertos tienen una tasa de migración inadmisibles y estos dispositivos mejoran la permeabilidad de los stents no recubiertos<sup>505</sup>.

La literatura científica muestran una gran variedad de resultados. Esta amplia diversidad de resultados queda corroborada por los estudios de Tekin *et al* en 2001, donde en una pequeña serie clínica con un corto periodo de seguimiento, 9 meses, no encuentran reacción hiperplásica urotelial ni migración de los stents<sup>517</sup>. A nivel experimental en un estudio comparativo entre stents recubiertos y no recubiertos, se concluye que los stents recubiertos tienen mayor porcentaje de migración pero promueven un menor crecimiento de tejido obstructivo hacia el interior del stent<sup>527</sup>. Sin embargo, Barbalias *et al* en 2002, describen que los stents recubiertos no se pueden emplear en el uréter debido a que muestran una tasa de migración del 81.2%<sup>505</sup>. Posteriores estudios donde se emplean stents vasculares recubiertos acreditan tasas de migración del 22% y la aparición de hiperplasia urotelial no obstructiva en los extremos del stent en el 27,7%<sup>506</sup>. En un estudio retrospectivo reciente donde Liatsikos *et al* recogen su experiencia de 10 años en el tratamiento de la obstrucción ureteral de etiología maligna encuentran que más del 90% de los stents recubiertos migran<sup>49</sup>.

Los stents recubiertos muestran una significativa mejora para aliviar el problema de la obstrucción de estos dispositivos, pero no inhiben la formación de tejido hiperplásico a nivel de los extremos del stent y presentan unas tasas de migración insostenibles<sup>462</sup>. Por lo que es evidente, que los stents recubiertos

diseñados para el sistema vascular no replican los buenos resultados que presentan en los vasos sanguíneos a nivel del tracto urinario superior<sup>50,505</sup>.

La conclusión que se extrae de estos estudios es que es necesario que se diseñen stents específicamente para el tracto urinario superior<sup>533,566</sup>. Autores como Fluckiger y Reinberg adelantaron a inicios de la década de los 90 del siglo pasado que los resultados obtenidos en otras estructuras tubulares, como uretra, arterias o vía biliar, no pueden ser extrapolados al uréter<sup>508-510</sup>. Nuestro grupo de investigación describe en una publicación incluida en este manuscrito de Tesis, que la principal causa de los resultados desalentadores atribuidos a los stents metálicos a nivel ureteral es el empleo de stents vasculares. Principalmente porque es necesario tener en cuenta una serie de características propias del uréter como son: el peristaltismo ureteral, por su disposición retroperitoneal que le permite una gran movilidad al estar solo anclado al riñón y a la vejiga de la orina, y por la gran diferencia histológica que hay entre el endotelio y el urotelio, ya que este último tiene diferentes funciones como la de proveer una barrera altamente impermeable a los solutos urinarios<sup>566</sup>.

A día de hoy, encontramos cinco diseños de stents metálicos específicos para el uréter: Memokath<sup>®</sup>, Allium<sup>®</sup>, Uventa<sup>®</sup> y el HMS<sup>®</sup>. De esta discusión descartamos el catéter ureteral metálico Resonance<sup>®</sup> ya que en este trabajo solo incluimos los denominados stents metálicos ureterales segmentarios. El catéter ureteral Resonance es y se comporta como un catéter doble jota y sus efectos sobre el tracto urinario no son equiparables a los anteriormente citados<sup>440</sup>.

El primer diseño exclusivo de stent metálico para su implantación ureteral data de 1999, el Memokath<sup>®</sup> 051 (PNN Medical A/S, Dinamarca), es un stent termoexpandible de nitinol, no recubierto pero que por su diseño en espiral impide el crecimiento de

tejido entre el entramado de su estructura y posee una conformación en embudo para facilitar su anclaje ureteral<sup>532</sup>. Otra característica muy interesante es la posibilidad de fácil extracción en caso necesario, lo que le permite ser dispuesto para tratamientos temporales.

Este stent ha sufrido diferentes modificaciones desde su primera versión de 10 cm y 9,5 Fr de diámetro a los actuales 10,5 Fr de diámetro y hasta 20 cm de longitud, además de estar disponible en una conformación de doble embudo para disminuir la migración<sup>533</sup>. Debido al largo recorrido de este stent es con diferencia el stent que presenta un mayor número de series clínicas publicadas, y del que se conoce con mayor precisión sus efectos adversos y complicaciones<sup>534</sup>.

Una característica a destacar, que diferencia este stent del resto de stents ureterales posteriores es que se ha mostrado igual de eficaz en obstrucciones ureterales de etiología maligna como benigna, esta última provocadas por fibrosis retroperitoneales<sup>547</sup>, post-radioterapia, iatrogenia, endometriosis, y trasplante renal<sup>559</sup>, etc<sup>545</sup>.

En un estudio prospectivo multicéntrico con pacientes de diferentes etiologías obstructivas, el Memokath<sup>®</sup> demuestra un alto índice de migración, 30%, y una tasa de obstrucción del 36%, con una media de permeabilidad de solo 5 meses y el 61% de los stents tuvo que ser retirado<sup>546</sup>. Las posibles explicaciones a estos efectos adversos se relacionan con la mala selección de pacientes, el diámetro interno del stent es uno de los más pequeños dentro de los stents metálicos ureterales y a que el sistema de anclaje de esta prótesis no es correcto, ya que solo se ancla a la pared ureteral por la zona más dilatada que es el embudo superior y en los casos del stent dual también por el distal. Pero este sistema no parece ser lo suficientemente efectivo para disminuir su tasa de migración. Una de los consejos descritos en un estudio con 11 años de seguimiento de este stent es nunca dilatar la estenosis antes de liberar el

Memokath<sup>®</sup>, ya que esto puede provocar que la porción dilatada en forma de cono o embudo no coapte lo suficiente con la pared ureteral y se incremente la migración<sup>543</sup>. Otros autores culpan de la alta tasa de migración de estos dispositivos a la sobreestimación del diámetro de la estenosis ureteral<sup>547</sup>.

Otro aspecto interesante de estos stents es que gracias a que no se produce compresión de la pared ureteral en el cuerpo central del stent, este hecho disminuye el riesgo de lesión isquémica, y facilita la transmisión del peristaltismo ureteral. Esta última circunstancia fue demostrada por Kulkarni *et al* en uno de los primeros trabajos clínicos de este dispositivo<sup>532</sup>.

Las últimas series disponibles en la literatura científica, aseguran que continúa siendo un stent con una alta tasa de migración, 12-46%, y que su tasa de recambio o retirada es también elevada, con incrustaciones frecuentes y con una necesaria manipulación durante los seguimientos para mantener los stents permeables, que tras estas manipulaciones la tasa de éxito oscila entre un 77-93%<sup>531,538,556</sup>.

Al evaluar en conjunto la bibliografía relacionada con este stent termoexpandible, es importante resaltar que las series publicadas en su mayoría incluyen pacientes con etiología muy diversa lo que disminuye en muchos casos la tasa de éxito y puede producir un sesgo al compararlo con el resto de stents metálicos ureterales.

Otro de los diseños de stent metálico recubierto específicos para uréter es el Allium<sup>®</sup> ureteral stent (Hedera, Israel), diseñado por un conocido y reputado urólogo, Daniel Yachia<sup>631</sup>. Este stent está compuesto por Nitinol y con únicamente dos calibres disponibles de 8 y 10mm. Una de sus principales características es que está compuesto por dos segmentos, el principal que se coloca en el uréter distal y el segmento de anclaje unido al anterior por un único hilo de nitinol y

que traspasa la unión ureterovesical para anclar el stent e inhibir la tasa de migración. Otra de las características de este stent es que la estructura se basa en un único hilo que es conformado sobre el recubrimiento biocompatible de forma tubular. Gracias a esta peculiar arquitectura, el Allium<sup>®</sup> es una prótesis diseñada para su extracción de forma sencilla, ya que al traccionar del mismo se desenrolla de forma controlada, sin causar trauma urotelial<sup>632</sup>.

Solo hay dos referencias en la literatura de este stent con un total de 54 stents dispuestos desde 2010 hasta la fecha. El estudio de mayor duración expone como resultados principales; una alta tasa de migración de un 14-17%; una mínima tasa de oclusión; ausencia de incrustaciones y de hiperplasia urotelial, probablemente porque el recubrimiento polimérico previene estos dos fenómenos; y finalmente una gran facilidad para la retirada de los mismos en los casos necesarios<sup>411,535</sup>. Los autores concluyen confirmando que el stent está desarrollado para su disposición en el uréter proximal o distal. El manejo de estenosis ureterales a nivel de uréter lumbar no es aconsejado por la alta probabilidad de migración, lo que consideramos un gran limitante para este tipo de stents.

El Uventa<sup>®</sup> es otro de los stents metálicos actuales diseñados para el tracto urológico superior desarrollado por la empresa coreana TaeWoong Medical. El desarrollo de este nuevo stent ureteral se inicia recogiendo las dos premisas principales descritas previamente en la literatura científica; la primera es que los stents ureterales que mejor porcentaje de éxito presentan son los recubiertos y en segundo lugar, que una de las principales causas de fracaso de estos es la migración. El stent metálico propuesto es por lo tanto un stent recubierto autoexpandible compuesto por dos mallas de nitinol separadas ambas por una membrana polimérica de PTFE (politetrafluoroetileno). De esta manera, la malla metálica externa permite la adhesión y la formación de bandas uroteliales producto de la

hiperplasia, disminuyendo la migración de este dispositivo. Otra ventaja de este stent es que la arquitectura de sus mallas metálicas de nitinol tiene una distribución que permite adaptarse a la anatomía de uréter al ser flexible, evitando las posibles dobleces del stent que pueden causar disminución de la permeabilidad del stent. En un primer diseño el stent no se encontraba completamente recubierto, pero tras un estudio experimental en modelo canino evolucionó hasta un stent completamente recubierto<sup>633</sup>.

En el primer trabajo experimental publicado sobre este stent, al comparar este frente a un stent metálico no recubierto, encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al porcentaje de estenosis que se provoca. El seguimiento final a las 15 semanas muestra que el Uventa<sup>®</sup> presenta una tasa de disminución de la luz ureteral del 43% frente al 74% y que no se produjo ninguna migración del stent<sup>633</sup>. Es importante destacar que este estudio tiene un grupo experimental muy pequeño, y que existe un sesgo al disponer en alguno de los animales del estudio un catéter ureteral doble jota, lo que provoca que el grupo experimental se reduzca y la potencia estadística disminuya.

Los cuatro trabajos restantes presentes en la bibliografía, son estudios clínicos retrospectivos con el denominador común del tratamiento de la obstrucción ureteral de etiología maligna, excepto en cinco pacientes<sup>528,536-537,540</sup>. La tasa de migración que muestra este stent en la bibliografía consultada oscila desde entre el 0%-5,8%, colocándolo como uno de los stents metálicos recubiertos con menor tasa de migración, posiblemente gracias a la conformación de su capa externa metálica en contacto con la pared ureteral. Del mismo modo no se presenta ninguna incrustación en las series descritas, previsiblemente por el empleo del PTFE como recubrimiento, como ya había descrito Trueba Arguarena *et al* en 2004, lo que lo diferencia del stent Memokath<sup>®506</sup>.

El Uventa<sup>®</sup> presenta una tasa de éxito primaria que oscila entre 61,8-65,3% y una secundaria, tras manipulación de hasta un 81,7%<sup>528,537</sup>, con un 12,5% de aparición de hiperplasia urotelial en los extremos del stent. Un efecto adverso relacionado con esta prótesis se relaciona con una serie de casos que requieren de la extracción del stent debido a un dolor intratable<sup>528</sup>. La extracción se lleva a cabo mediante pinzas de extracción por abordaje retrógrado o anterógrado, aunque este dispositivo no está diseñado para su extracción, con la posible iatrogenia asociada. La etiología de este dolor en fosa ilíaca se relaciona con la excesiva dilatación del uréter provocada por el stent, lo que necesita de estudios posteriores para dilucidar si es un problema estructural del stent o una inadecuada elección del calibre del mismo.

Un reciente estudio comparativo de carácter retrospectivo, entre el Uventa<sup>®</sup> y el Memokath<sup>®</sup> 051 para el manejo de obstrucciones ureterales, concluye que el primer stent se mostró más resolutivo, 82% frente al 43%, con una menor tasa de migración y similares complicaciones asociadas<sup>536</sup>.

Por último dentro de los stents metálicos diseñados específicamente para el uréter, se encuentra un diseño de nuestro grupo de investigación, protegido en la Oficina Española de Patentes y Marcas en 2009, U200900357, como stent metálico híbrido dinámico, HMS<sup>®</sup>.

Este stent recubierto dinámico deriva de investigaciones previas sobre la etiopatogenia de la hiperplasia urotelial de nuestra línea de investigación en uropatía obstructiva. Así su diseño pretende no afectar el uréter adyacente al stent para no causar una agresión con los extremos del stent en la zona de inicio del peristaltismo ureteral. Por este motivo, el HMS<sup>®</sup> presenta un cuerpo central de nitinol con recubrimiento interno de poliuretano, lo que facilita el anclaje del stent a la pared ureteral al tener la malla metálica en contacto con el urotelio, hecho que

también ha sido aprovechado por otros autores para incrementar la fijación de los stents ureterales<sup>528,536</sup>. En ambos extremos de este cuerpo central, se encuentran dos secciones tubulares de ePTFE sin alma metálica. De este modo se consigue una transición suave entre el cuerpo central metálico tubular y el uréter peristáltico, lo que evita el efecto irritativo del extremo de los stents metálicos, recubiertos o no, a la vez que la sección de ePTFE se adapta a cada onda peristáltica, por lo que el stent se comporta de modo dinámico con respecto al uréter<sup>566</sup>.

Los resultados experimentales en modelo porcino de este stent evidencian una tasa de hiperplasia urotelial reducida al igual que una migración del dispositivo de 6,6%, y un porcentaje de éxito primario del 86,6%<sup>566</sup>.

Pero las estrategias para mejorar la tasa de éxito de los stents metálicos en referencia a la disminución de la hiperplasia urotelial no terminan con el diseño de nuevos stents específicos para uréter y que permitan adaptarse a su dinámica. Existen líneas de desarrollo futuro que permitirán avanzar en el objetivo de conseguir un stent metálico ureteral que cumpla con las expectativas de buen funcionamiento disminuyendo los efectos adversos.

En los últimos años se ha avanzado para dotar a los stents de propiedades diferentes. Así en la última década, y proviente de estudios realizados en el campo de la Cardiología<sup>634</sup>. Los stents liberadores de fármaco, conocidos como “drug eluting stents”, se han empleado ampliamente a nivel coronario para disminuir el problema de la re-estenosis, a través de la liberación de fármacos antineoplásicos o inmunosupresores desde su superficie. Estos fármacos inhiben la proliferación de músculo liso y la hiperplasia endotelial, disminuyendo el riesgo de re-estenosis en 74%<sup>635</sup>.

Los stents metálicos liberadores de fármaco, evaluados en el tracto urinario superior tenían como

principio activo el Paclitaxel, que es un conocido antineoplásico, y el Zotarolimus, que es un derivado semisintético de la Rapamicina, con acción farmacológica inmunosupresora. Ambos demuestran en estudios comparativos frente a stents ureterales en modelo animal porcino y cunícula que la reacción hiperplásica urotelial es estadísticamente significativa menor en los animales que portaban el stent liberador de fármaco y en ningún caso se produce un obstrucción del stent liberador de fármaco<sup>507,636</sup>. Aunque si se produce una similar reacción inflamatoria provocada por ambos stents.

Consideramos al igual que Kallidonis *et al*, que la principal conclusión de estos estudios es que son necesarios más ensayos experimentales y posteriores estudios preclínicos para valorar la efectividad de los stents liberadores de fármacos en su aplicación asociada a los stents metálicos<sup>510</sup>. Aunque su implantación en Urología a día de hoy no es efectiva pues solo se ha desarrollado un estudio in vitro y otros dos dentro del contexto experimental, todos pertenecientes al grupo de la Universidad griega de Patras, estos indican el camino a seguir, no solo por los sólidos resultados mostrados sino porque pueden permitir combinarse con nuevos diseños dinámicos de stents urinarios, lo que produciría una sinergia<sup>510,637-638</sup>.

La última de las líneas de investigación en la búsqueda de soluciones propuestas para disminuir los efectos adversos de los stents metálicos e incrementar su implantación tanto en lesiones benignas como malignas ureterales está actualmente en pleno desarrollo en el campo de la Investigación y el Desarrollo tecnológico al igual que los stents liberadores de fármacos. Se trata del desarrollo de stents biorrecubiertos, cuya composición o armazón interno es metálico o en las últimas versiones de estas prótesis puede llegar a ser de carácter biodegradable<sup>639</sup>.

El objetivo de estos nuevos dispositivos es crear un andamio o armazón recubierto de tejido autólogo,

basándose en técnicas de ingeniería tisular<sup>53</sup>, de esta manera se pretende disminuir los efectos adversos de los stents al aprovechar la acción de los tejidos vivos de encapsular los cuerpos extraños biológicamente inertes, por lo que se disminuiría la reacción de la pared ureteral a los mismos y consecuentemente el porcentaje de reestenosis.

Las primeras referencias en Urología las realizó el Laboratorio de Terapia Celular e Ingeniería Tisular dirigido por el Prof. A. Atala, describiendo la posibilidad de crear un stent tubular realizado a través de ingeniería tisular compuesto por condrocitos sembrados sobre una matriz extracelular de ácido poliglicólico, concluyendo estos autores que su stent, patentado en 2006, permitirá su uso en todo el trayecto urinario<sup>639</sup>.

Los primeros ensayos en modelo animal se realizaron en modelo porcino<sup>640</sup>, cunícula y murino<sup>641</sup>. El protocolo habitual necesita de una recolección de células uroteliales que son extraídas mediante biopsia de la vejiga de la orina y posteriormente estas células se expanden para incrementar su número durante semanas<sup>642</sup>. Una técnica habitual para conseguir que las mallas estén recubiertas de tejido conectivo autólogo en estos estudios es su implantación a nivel subcutáneo, tras 1-3 semanas se retiran y se descelularizan las mallas para que permanezca solo el estrato conectivo que sirve para la posterior siembra de las células uroteliales extraídas anteriormente.

De este modo y gracias a los avances de la Ingeniería tisular, la implantación de stents ureterales segmentarios, realizados con una matriz metálica o en su versión biodegradable o incluso empleando aleaciones metálicas con características biodegradables<sup>643</sup> para su perfecta integración en la pared ureteral, permitirá por un lado resolver la obstrucción ureteral y por otro disminuir los efectos adversos a la implantación de stents ureterales al ser estos de origen biológico y autólogos<sup>640</sup>.

El principal inconveniente de este desarrollo relacionado con la ingeniería tisular es por un lado el alto coste de la personalización de los stents ureterales y por otro lado el necesario tiempo para la expansión celular que puede limitar su empleo en un futuro.

Por lo anteriormente expuesto se evidencia que son multitud las estrategias que se han propuesto para disminuir los efectos de la hiperplasia urotelial relacionada con los stents metálicos. Desde los primeros intentos incrementando el calibre interno del stent, el empleo de stents recubiertos, la disposición de catéteres ureterales doble jota y nuestro planteamiento de afectar el segmento dinámico mediante endoureterotomía.

Pero consideramos que son los nuevos diseños de stents específicos para adaptarse a la idiosincrasia ureteral los que permitirán solventar las deficiencias de estos. Para ello la conjunción de los diseños dinámicos de stents ureterales junto a las propiedades que le puedan conferir la conversión de estos en stents dinámicos liberadores de fármaco o en un futuro próximo de stents dinámicos biorrecubiertos posiblemente sean las tácticas a seguir para conseguir un stent ureteral metálico que cumpla con la definición de "ideal".

Con respecto al análisis y discusión de los resultados de nuestro estudio, cabe decir que los mismos están descritos en los tres trabajos científicos aportados y que por lo tanto la discusión se circunscribe al estudio comparativo de los 4 grupos experimentales que no estaban comparados entre ellos y a la discusión de estos frente a los diseños específicos actuales de stents ureterales metálicos.

La migración representa una de las principales complicaciones de los stents metálicos en el tracto urinario superior. Sin embargo, su incidencia depende del tipo de stent utilizado. Así, la migración de los stent metálicos no recubiertos se describe como un evento esporádico, que tan solo alcanza el 8% en dos

series clínicas<sup>51,498,500-501,508-509,514,539,544,554,575,626,644-645</sup>. El mecanismo de anclaje en este tipo de stent subyace en la reacción hiperplásica que se desarrolla desde las primeras horas tras su disposición, favoreciendo la fijación del dispositivo<sup>527</sup>.

Por el contrario, la incorporación de los stents metálicos recubiertos al armamento terapéutico de la obstrucción ureteral supuso la aparición de elevadas tasas de migración. Así, tanto los trabajos clínicos como experimentales del grupo de investigación de Liatsikos *et al* pusieron de manifiesto que la disposición del recubrimiento en la superficie externa del stent ocasiona la migración temprana de un 67-81% de los dispositivos insertados<sup>505,527</sup>. El motivo de este alarmante suceso radica en que la membrana del stent impide la proliferación de tejido urotelial hacia el interior del dispositivo, por lo que éste puede ser fácilmente propulsado por el peristaltismo ureteral. Por este motivo, el empleo de stents metálicos recubiertos externamente se ha visto rápidamente desplazado por aquellos en los que la membrana se dispone en la superficie interna o por diseños diferentes<sup>536</sup>. De este modo, la malla metálica del stent queda en contacto directo con el urotelio, motivando la proliferación de una reacción hiperplásica, que disminuye las probabilidades de migración. Gracias a ello, los trabajos que emplean este tipo de stent han visto disminuida la aparición de migración hasta un 10-20%<sup>49,506</sup>.

Determinados factores de riesgo, como la dilatación de la estenosis previa a la inserción del dispositivo o la etiología benigna de la afección, pueden favorecer la migración de un stent metálico en el tracto urinario superior<sup>543,545</sup>. Por este motivo, en nuestro estudio, la colocación del stent se realizó en todos los casos sin la dilatación previa de la estenosis ureteral. Además, para garantizar una plena coaptación de la malla metálica del stent con el urotelio, después de la liberación del dispositivo, se completó su dilatación con balón.

Mediante esta práctica, en los 3 grupos de nuestro estudio en los que empleamos el diseño clásico de stent metálico recubierto internamente se observa un porcentaje de migración comparable a los evidenciados en la literatura científica. De manera reseñable, la inserción de un catéter ureteral doble jota durante tres semanas, no ha alterado la incidencia de esta complicación.

Existe una tendencia generalizada a emplear un diámetro de stent entre 2 y 2,5 veces superior al diámetro del uréter sano, con el fin de reducir la migración y evitar la obstrucción de la luz interna del stent<sup>531,536-537,560,646</sup>. En el presente trabajo, el diámetro seleccionado para el dispositivo fue tan sólo de 1,3 veces el del uréter porcino sano, obteniendo, de este modo, resultados similares a los de las series publicadas. Desde nuestro punto de vista, el empleo de stents metálicos de gran diámetro favorece el trauma de los extremos del stent con el uréter en aposición, incrementando así la lesión ureteral y la obstrucción del flujo de orina por la alteración de la morfología del órgano.

Con respecto al Grupo B, es importante destacar que aunque la doble endoureterotomía en los extremos del stent ureteral podría hacer pensar que la tasa de migración sería elevada, esta solo es del 16,6%. Esta circunstancia puede deberse a que tras la endoureterotomía la primera respuesta es la formación de un edema mucoso junto a un coágulo que sellan la incisión ureteral para iniciar la cicatrización por segunda intención<sup>647</sup>, y esto provoca que el stent ureteral tenga mayor dificultad para movilizarse y por lo tanto para una migración temprana.

Por otra parte, el nuevo diseño HMS, utilizado en el Grupo D de nuestro estudio, consigue disminuir de manera significativa el porcentaje de migración, 6,6%, llegando a obtener resultados semejantes a los de las últimas series clínicas que emplean stents metálicos recubiertos, Uventa®. Existe una característica principal del HMS respecto al stent metálico

empleado en el resto de grupos de nuestro trabajo, que podría representar el origen de esta menor tasa de migración. Esta es la disposición de la sección de ePTFE en los extremos del stent, que conforma un incremento del grosor en los extremos del HMS, que podría actuar como punto de anclaje, de modo similar pero en menor medida a un stent Memokath® Dual, aunque con la ventaja sobre este que el segmento central del HMS esta en contacto con la pared ureteral y eso facilita la formación de crecimiento hiperplásico que inhibe la migración. El nuevo diseño HMS también consigue desarrollar una tasa de migración menor que la de otros modelos de stents metálicos, como el Memokath®, donde se han descrito migraciones de hasta el 60% de los casos<sup>531-532,534,538,543,545-547,555-561</sup>, o el Allium®, que oscilan entre un 14 y un 17%<sup>411,535</sup>. Estos dos tipos de stents están diseñados específicamente para su uso temporal en el tracto urinario superior<sup>531</sup>. Por este motivo, el mecanismo de fijación en ambos casos no se consigue por la proliferación de hiperplasia urotelial en contacto con la superficie externa del stent; sino mediante uno o dos puntos concretos de fijación. Este hecho favorece la maniobra atraumática de retirada del dispositivo, pero a su vez, conlleva un impacto negativo en la tasa de éxito de estos diseños de stents, ya que se ven sujetos a reiteradas intervenciones para su correcto funcionamiento<sup>531</sup>. Esta circunstancia relacionada con el diseño de estas prótesis no sólo origina un incremento en los gastos hospitalarios, si no que a su vez, repercute negativamente en la calidad de vida del paciente<sup>555-561</sup>.

Junto con la migración, la otra complicación que con mayor frecuencia requiere la intervención para el correcto funcionamiento del stent metálico es la incrustación. Cuando se trata de stents en los que el material metálico está expuesto al contacto con la orina, la incidencia y gravedad de las incrustaciones se ve acrecentada. En el caso del Memokath® 051 puede llegar a suponer hasta un 25% de los casos<sup>545</sup>.

Chung *et al* afirman en sus últimos trabajos con el stent ureteral Uventa® que un adecuado flujo de orina a través del stent origina un efecto de limpieza que previene el desarrollo de incrustaciones, pese a que el material metálico de estos dispositivos quede en contacto directo con la orina, aunque esta afirmación no tiene una base científica sólida ya que esto ocurre en muchos de los diseños de stents ureterales y las tasas de incrustación son muy variables entre estos<sup>91,537</sup>. En nuestro estudio, de los 54 stents colocados, tan sólo se ha evidenciado un caso de incrustación, concretamente en el Grupo B. En cualquier caso, estos magníficos datos deben ser puestos en cuarentena ya que nuestros resultados no son comparables a los de las series clínicas. Se ha demostrado que la orina de la especie porcina aunque es de entre las especies animales de laboratorio de las más parecidas a la especie humana, difiere en el tipo de incrustaciones que desarrolla frente a los biomateriales<sup>648</sup>. Los modelos animales que se emplean en este estudio se diferencian mucho en un apartado muy importante relacionado con la incrustación, y es que la especie porcina presenta una baja predisposición a la formación de urolitos. Y posiblemente 6 meses no sea tiempo suficiente para evaluar la incrustación.

El desarrollo de infecciones del tracto urinario por la disposición de stents metálicos y catéteres ureterales doble jota, es un hecho constatado en la literatura científica<sup>503,514,554</sup>. La exposición de un material alogénico al contacto con la orina favorece a la colonización bacteriana y a la proliferación de infecciones urinarias<sup>77,626</sup>. Asimismo, el entorno hostil que representa la orina retenida por un proceso obstructivo predispone al desarrollo de infecciones al verse afectado el mecanismo de defensa del hospedador<sup>649-650</sup>. La incidencia de infección en nuestro estudio oscila entre el 27% y el 40%. Pese a que determinadas series clínicas pueden llegar a mostrar hasta un 33% de infección<sup>546</sup>, la mayor parte de los trabajos se sitúan en incidencias inferiores al

10%<sup>43,50</sup>. Con el fin de no interferir en el desarrollo de hiperplasia urotelial, nuestro estudio experimental no contempla realizar intervenciones durante el periodo de seguimiento, tales como disposición de sondas de nefrostomía percutánea o prolongación de la disposición del catéter ureteral doble jota, ni tampoco limpieza de la hiperplasia urotelial desarrollada en los extremos del stent<sup>565-567</sup>. Todas estas prácticas contribuyen a una correcta evacuación de la orina, y por lo tanto, a un menor riesgo de desarrollo de infecciones del tracto urinario. Por este motivo, nuestro porcentaje de infección puede resultar elevado cuando se compara con determinadas series clínicas<sup>528,536-537,540</sup>.

Un hallazgo importante en nuestro estudio es la relación entre la aparición de hiperplasia y la presencia de infección del tracto urinario. Tanto es así, que el 88,9% de los animales que mostraron cultivo positivo en el final de estudio habían desarrollado algún grado de hiperplasia. Además, se ha puesto de manifiesto una clara relación entre la relación de hiperplasia de grado obstructivo y la presencia de infección urinaria a lo largo del estudio. Este hecho nos permite afirmar que la presencia de infección en el tracto urinario, contribuye a la proliferación de hiperplasia urotelial en los extremos del stent metálico. Además, la propia alteración del urotelio que se produce por la agresión del stent fomenta la adherencia bacteriana y la colonización de los extremos del stent, contribuyendo a exacerbar el desarrollo de hiperplasia urotelial<sup>649-650</sup>.

El efecto de los stent metálicos en el peristaltismo ureteral es un tema controvertido. Mientras para algunos autores el peristaltismo se mantiene estable después de la implantación del dispositivo<sup>508-509</sup>, para otros la función ureteral se ve alterada tras un periodo de tiempo variable<sup>554</sup>. Desde nuestro punto de vista, la conservación del peristaltismo ureteral depende de las características urodinámicas del stent metálico, principalmente en lo que se refiere a su capacidad de permanecer en el uréter sin ocasionar

una lesión crónica de la pared ureteral. En este sentido, los stents metálicos específicamente diseñados para el uréter, como el Memokath®, el Allium® o el Uventa®, han demostrado una mejor adaptación a la compleja actividad del uréter, conservando la función ureteral después de la disposición del dispositivo<sup>411,532,534,540</sup>. En nuestro estudio experimental, el grupo en el que se coloca un HMS es el único que muestra una actividad peristáltica normal en los extremos del stent después de seis meses de su implantación. La característica que permite al HMS adaptarse a la función peristáltica es la presencia en ambos extremos de una sección de ePTFE, un material suave y flexible, capaz de deformarse en cada onda peristáltica sin provocar un daño en la pared ureteral.

En los 3 grupos restantes del presente estudio, no se observa actividad peristáltica en el seguimiento final. El estudio mediante ultrasonografía endoluminal de estos animales revela un incremento en la ecogenicidad de la pared ureteral, con pérdida de la definición de las diferentes capas. Confirmando estos resultados, el estudio histológico de los segmentos ureterales adyacentes al stent muestran un alto contenido de fibrosis en todas las capas ureterales, principalmente a nivel de la capa muscular, donde las fibras musculares aparecen fragmentadas o desorganizadas y, entre las fibras se detectan, gracias a la tinción de van Gieson multitud de fibras de colágeno. Según nuestro criterio y de acuerdo a estudios previos de nuestra línea de investigación, la fibrosis de la capa muscular del uréter ocasiona un déficit en la correcta transmisión eléctrica de la peristáltica<sup>30-31,52-54,572</sup>.

El origen de la lesión de la pared ureteral es diferente en los tres grupos de estudio donde acontece. En el Grupo B, la fibrosis inicial aparece delimitada en la región donde se realiza la endoureterotomía. El objetivo de la realización de la técnica combinada de disposición de stent metálico y endoureterotomía, perseguía alterar el peristaltismo

ureteral inmediatamente después de la colocación del dispositivo metálico. Por el contrario, en el Grupo A y C, la fibrosis y lesión de la capa muscular se muestra dispersa en toda la circunferencia ureteral adyacente al stent. En estos grupos la lesión de la capa muscular representa la cronificación de la agresión continua del stent metálico sobre la pared ureteral, lo que conlleva a la fibrosis de esta capa.

En nuestro trabajo experimental, se ha evidenciado como la aparición de hiperplasia urotelial es significativamente menor en los Grupos B y D, respecto a los Grupos A y C.

De todos ellos, el que menor porcentaje de hiperplasia ha demostrado es el Grupo D, en el que se emplea el HMS. Este nuevo diseño de stent metálico ha sido desarrollado específicamente para evitar la proliferación de tejido hiperplásico en los extremos del stent metálico, mediante la realización de una zona de transición suave entre los extremos metálicos del stent y la pared ureteral. Por lo que aunque no se inhibe ni altera el peristaltismo ureteral en la zona adyacente al stent, este no impacta con los extremos metálicos del stent y como consecuencia no hay una reacción urotelial manifiesta. La tasa de aparición de hiperplasia urotelial del HMS comparada con el stent Uventa® que es el último diseño en aparecer es según la literatura científica la misma, aunque los autores que disponen el Uventa® solo describen la aparición de hiperplasia cuando esta es de carácter obstructivo, en nuestro estudio la presencia de hiperplasia independientemente de su carácter es relatada. La tasa de éxito de ambos stents también es muy similar, ya que en nuestro trabajo de 2013 describimos un porcentaje de éxito del 86,6% sin manipulación posterior y en un trabajo clínico del 2014 el Uventa® muestra un 76% de éxito<sup>537</sup>.

Asimismo, el Grupo B también ha mostrado un desarrollo de hiperplasia urotelial significativamente menor que los grupos A y C. A pesar de que en estos 3 grupos se produce una alteración en el peristaltismo ureteral, la diferencia en el desarrollo de hiperplasia

urotelial entre los 3 grupos es el momento en el que tiene lugar el cese del peristaltismo. Es sabido que la hiperplasia urotelial comienza a desarrollarse desde las primeras tras la disposición del stent<sup>50,513-514,550</sup>. Por este motivo, la realización de una endoureterotomía tras colocar el stent metálico, consigue la alteración de la función peristáltica del uréter inmediatamente después de la colocación del stent, evitando así la afectación del urotelio durante cada onda peristáltica. En cambio la presencia de un catéter ureteral doble jota, origina la disminución progresiva del peristaltismo ureteral durante la primera semana de su colocación, por lo existe un periodo de tiempo en el que la agresión del extremo del stent esta afectando a la pared ureteral adyacente lo que desembocará en la reacción hiperplásica urotelial.

La disposición de un catéter ureteral durante tres semanas no ha mostrado mejoría, respecto al grupo en los que no se colocan. El empleo de catéteres ureterales doble jota en combinación con stents metálicos puede resultar una práctica provechosa en determinadas situaciones, principalmente cuando se trate de uréteres tortuosos, donde la función del catéter sea la rectificación del uréter, o cuando sea necesario un método adicional de drenaje de orina en combinación con el stent metálico. Pero comparado frente a los grupos B y D, encontramos unos resultados peores respecto a la inhibición de la formación de hiperplasia, una mayor tasa de migración, y un porcentaje de éxito global significativamente menor. Esto constata al igual que el grupo D, que los stents segmentarios no diseñados específicamente para el tracto urinario superior no tienen futuro por sus efectos adversos y su baja capacidad de resolución de la estenosis ureterales. Por eso los nuevos diseños de stents ureterales son dinámicos, ya que necesitan adaptarse a la idiosincrasia del peristaltismo ureteral.

Los porcentajes de hiperplasia urotelial en los extremos de los stent metálicos en los Grupos B y D

son 29% y 21%, respectivamente. Se trata de porcentajes comparables a los últimos trabajos que aparecen en la literatura científica, que oscilan alrededor del 20%<sup>528,536</sup>. No obstante es importante considerar diferentes cuestiones que diferencian nuestros resultados, de las series publicadas. En primer lugar, en este estudio se valora la aparición de hiperplasia urotelial, independientemente de su grado de desarrollo. En contraposición, los trabajos en la literatura hacen referencia a la hiperplasia urotelial cuando ésta ha adquirido una magnitud obstructiva. En segundo lugar, nuestro protocolo experimental no contempla la realización de medidas correctas como la disposición de nefrostomías percutáneas, colocación de catéteres ureterales doble jota adicionales, ablación de la proliferación de hiperplasia urotelial, limpieza del detritus del interior del stent, etc. Todos estos factores favorecen el drenaje de orina, disminuyen la hiperplasia urotelial y tienden a reducir la tasa de infección<sup>514,650</sup>.

Nuestros resultados confirman nuestra Hipótesis experimental, que la alteración de la interacción entre los extremos del stent metálico y el uréter sano en aposición con el stent, disminuye la aparición de hiperplasia urotelial. Esto ha sido comprobado por dos de los métodos propuestos: conseguir un segmento aperistáltico en el uréter adyacente al stent metálico (Grupo B) y desarrollar una zona de transición suave entre los extremos del stent y el uréter (Grupo D).

Las limitaciones detectadas en este estudio experimental se relacionan con el tamaño muestral de cada grupo. Aunque el diseño experimental del estudio incluye la determinación estadística del tamaño muestral como en todo ensayo experimental. Este se determinó con una potencia estadística de

80% y un nivel de significación de 0,1 para encontrar diferencias entre grupos. En el trabajo publicado en el *Urology* de 2013<sup>566</sup>, se incrementó el número de animales por grupo a 15 individuos para reducir los inconvenientes encontrados con la tasa de migración de estos estudios. El porcentaje de migración es de un 33,3% en los dos grupos en los que no se realiza alguna técnica para prevenir la hiperplasia urotelial como son la endoureterotomía o la disposición de un nuevo diseño de stent metálico. Estos dos grupos respectivamente muestran un 16,6% y un 6,6% de migración. Por lo que posiblemente en la determinación del tamaño muestral en próximos estudios se tendrá en cuenta el factor migración del stent metálico para corregir su efecto en los demás factores en estudio, concretamente en la hiperplasia urotelial.

Otro factor limitante que puede afectar a la aplicación clínica de los resultados es la presencia de células caliciformes en el uréter en la especie porcina a diferencia de lo que ocurre en humanos. Las secreciones mucosas ureterales son habituales en la especie porcina. En humanos la presencia de células caliciformes es considerada infrecuente y se relaciona con una metaplasia mucinosa urotelial reactiva asociada con procesos morbosos ureterales como infección crónica o ureteritis glandular. La producción de estas células en la especie porcina pueden modificar el riesgo de incrustación<sup>1,75</sup> y se ha demostrado que pueden afectar también a producción de hiperplasia urotelial<sup>77</sup>. Este hecho diferencial debe ser tenido en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados de estos trabajos experimentales<sup>75</sup>.



- 1.** La endoureterotomía, realizada en la zona de intersección entre los extremos del stent metálico y el uréter sano, reduce significativamente la formación de hiperplasia urotelial al inhibir el peristaltismo en ese segmento ureteral.
- 2.** El empleo del original diseño de stent metálico ureteral recubierto, híbrido y dinámico en el tratamiento de la uropatía obstructiva superior disminuye significativamente la formación de hiperplasia urotelial asociada al empleo de estas prótesis.
- 3.** La disposición coaxial de un catéter ureteral doble jota durante 3 semanas no reduce la aparición de hiperplasia urotelial tras la liberación de un stent metálico ureteral, aunque sí disminuye significativamente el carácter obstructivo del crecimiento hiperplásico en ambos extremos del stent metálico.
- 4.** El nuevo diseño de stent metálico ureteral, de las tres opciones terapéuticas propuestas en este estudio, proporciona menores efectos adversos relacionados con el empleo de stents metálicos en el uréter.



# Conclusions

- 1.** Endoureterotomy performed in the intersecting area between metal stent ends and healthy ureter significantly reduces urothelial hyperplasia formation, as it inhibits peristalsis at that ureteral section.
- 2.** The use of the original coated, hybrid and dynamic metal ureteral stent model for the treatment of upper obstructive uropathy significantly reduces urothelial hyperplasia formation associated with the use of these prostheses.
- 3.** Coaxial placement of a double J ureteral catheter for 3 weeks does not reduce urothelial hyperplasia onset after placing a ureteral metal stent. However, it does significantly decrease the obstructive nature of hyperplastic growth at both metal stent ends.
- 4.** Among the three therapeutic choices proposed in this study, the new ureteral metal stent design causes fewer adverse effects related to the use of metal stents in ureter.



El manejo de la obstrucción ureteral de origen maligno o de carácter benigno complicado continúa siendo a día de hoy un desafío para la comunidad urológica. La disposición de catéteres ureterales doble jota como alternativa de derivación interna y de la nefrostomía percutánea como derivación externa, son las medidas terapéuticas que con mayor frecuencia se emplean en este tipo de pacientes. Sin embargo, la morbilidad asociada a ambas derivaciones provoca que sean necesarias otras vías de tratamiento. En este sentido, el empleo de stents metálicos podría satisfacer las expectativas, ya que permiten en un solo acto la resolución de la estenosis, sin derivaciones externas, y no se asocian con ninguno de los efectos adversos de las derivaciones urinarias actuales, y tampoco necesitan recambiar los catéteres ni la sonda de nefrostomía, lo que disminuye la calidad de vida de sus portadores.

Sin embargo, a pesar de estas buenas perspectivas de éxito, cimentadas en los buenos resultados sobre todo de los stents vasculares, los stents ureterales no cumplen las perspectivas. La migración, la incrustación y sobre todo el crecimiento hiperplásico urotelial son las principales causas de que estos dispositivos no sean plenamente aceptados.

El presente trabajo experimental en modelo porcino pretende evaluar la Hipótesis de que la alteración de la interacción entre los extremos del stent metálico, la pared ureteral y el peristaltismo ureteral disminuye la aparición de la reacción hiperplásica urotelial en los extremos del stent, lo que puede favorecer la expansión de los stents en el tracto urinario superior.

Para ello se distribuyen los 60 animales del estudio en cinco grupos diferentes todos ellos con un modelo de estenosis ureteral experimental. Lo que permite evaluar diferentes técnicas diseñadas para disminuir o inhibir la formación de hiperplasia urotelial tras la disposición de un stent metálico. La primera técnica a

evaluar es la realización de una endoureteromía en ambos extremos del stent, para de este modo alterar el peristaltismo en la zona de confluencia entre el stent y el uréter sano. Otra posibilidad terapéutica evaluada es la disposición de un novedoso diseño de stent ureteral híbrido y dinámico que no afecta al peristaltismo del uréter adyacente al stent y por ende, no debe producir hiperplasia. Por último, se evalúa en este estudio si la disposición coadyuvante de un catéter ureteral doble jota junto a un stent metálico ureteral disminuye la formación de hiperplasia urotelial.

Los resultados del estudio experimental avalan la hipótesis de trabajo. Los grupos de estudio frente a sus respectivos grupos control evidencian que, la endoureterotomía en los extremos del stent disminuye significativamente el desarrollo de hiperplasia. Asimismo el nuevo diseño de stent metálico ureteral, HMS, es seguro, y efectivo en el tratamiento de la estenosis ureteral disminuyendo la formación de hiperplasia urotelial sin la necesidad de manipulación secundaria para asegurar la permeabilidad del stent. Por último, la disposición de un catéter ureteral coaxial al stent no disminuye la aparición de hiperplasia, pero sí su agresividad significativamente.

Por todo ello, podemos concluir que la formación de hiperplasia urotelial relacionada con la disposición de stents ureterales metálicos disminuye significativamente cuando se reduce la interacción entre los extremos del stent y el ureter peristáltico adyacente. Además de que los catéteres doble jota no inhiben la formación de hiperplasia al asociarlos con los stents ureterales metálicos. De las tres terapias evaluadas, el nuevo stent ureteral, HMS, es el que mejores resultados alcanza, mínimos efectos adversos muestra y es el que menor manipulación ureteral provoca.



The management of a malignant or complicated benign ureteral obstruction still today represents a challenge for the urological community. The placement of double J ureteral catheters as an alternative to internal diversion, and percutaneous nephrostomy as an external diversion, are the most frequently used therapeutic measures for this type of patient. However, morbidity associated with both diversions makes other treatment options necessary. In this sense, the use of metal stents could meet the expectations, as they allow stenosis to be solved in a single act, with no external diversions. In addition, they are not associated with any of the adverse effects caused by present urinary diversions and their catheters or nephrostomy catheter do not need to be replaced, which reduces carriers' quality of life.

However, in spite of successful prospects, based on the positive results especially shown by vascular stents, ureteral stents do not meet our expectations. Migration, encrustation and especially urothelial hyperplastic growth are the main reasons why these devices are not wholly accepted.

The present experimental study on swine model aims to assess the hypothesis that alteration in the interaction of the metal stent ends, ureteral wall and ureteral peristalsis reduces the onset of urothelial hyperplastic reaction at stent ends. This can favor stent expansion in the upper urinary tract.

The 60 study animals are divided into five different groups, all of them having an experimental ureteral stenosis model. In this way, the different techniques designed to reduce or inhibit urothelial hyperplasia formation after metal stent placement are assessed.

The first technique to be assessed is the performance of an endoureterotomy at both stent ends, so that peristalsis can be altered in the convergence area between stent and healthy ureter. Another therapeutic possibility assessed is to place an innovative design for a hybrid and dynamic ureteral stent, which does not involve the ureter peristalsis adjacent to the stent, and therefore should not cause hyperplasia. Finally, this study assesses whether coadjuvant placement of a double J ureteral catheter, together with a ureteral metal stent, reduces urothelial hyperplasia formation.

Experimental study results support the working hypothesis. Study groups compared to their respective control groups prove that endoureterotomy at stent ends significantly reduces hyperplasia development. Likewise HMS, the new ureteral metal stent design, is safe and effective for the treatment of ureteral stenosis, as it decreases urothelial hyperplasia formation with no need for a secondary manipulation in order to ensure stent permeability. Finally, placing a ureteral catheter coaxially to the stent does not reduce hyperplasia onset. However, it does significantly reduce its aggressivity.

Therefore, we can state that urothelial hyperplasia formation related to metal ureteral stent placement significantly decreases when interaction between stent ends and adjacent peristaltic ureter is reduced. In addition, double J catheters do not inhibit hyperplasia formation when they are associated with metal ureteral stents. Among the three therapies assessed, HMS, the new ureteral stent, is the one that obtains the best results, showing minimum adverse effects and needing less ureteral manipulation.



1. Ramsay JW, Payne SR, Gosling PT, et al. The effects of double J stenting on unobstructed ureters. An experimental and clinical study. *Br J Urol* 1985;57:630-4.
2. Payne SR, Ramsay JW. The effects of double J stents on renal pelvic dynamics in the pig. *J Urol* 1988;140:637-41.
3. Liatsikos E, Kallidonis P, Stolzenburg JU, et al. Ureteral stents: past, present and future. *Expert Rev Med Devices* 2009;6:313-24.
4. Venkatesan N, Shroff S, Jayachandran K, et al. Polymers as ureteral stents. *J Endourol* 2010;24:191-8.
5. Singh I, Strandhoy JW, Assimos DG. Pathophysiology of urinary tract obstruction. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. EEUU:Saunders Ed,2012;1087-181.
6. Tregunna R, Watson G. Algorithm of management for upper ureteric obstruction. *Br J Med Surg Urol* 2012;55:18-23.
7. Nakada SY, Hsu T. Management of upper urinary tract obstruction. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. EEUU:Saunders Ed,2012;1122-68.
8. Sountoulides P, Pardalidis N, Sofikitis N. Endourologic management of malignant ureteral obstruction: indications, results, and quality-of-life issues. *J Endourol* 2010;24:129-42.
9. Ozayar A, Morgan MS, Friedlander JJ, et al. Prompt Management of Anastomotic Leak or Acute Obstruction after Minimally Invasive Pyeloplasty with Percutaneous Nephrostomy Preserves Outcomes. *J Urol* 2014; In Press.
10. Siegel J, Simhan J, Tausch TJ, et al. Ureteral strictures and reconstruction in the cancer survivor. *Curr Opin Urol* 2014;24:421-6.
11. Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, et al. Robot-assisted and laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2014;65:430-52.
12. Sutherland DE, Jarrett TW. Surgical options in the management of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep* 2009;10:23-8.
13. Herranz LM, Fernández I, Jiménez M. Endopielotomía retrógrada con láser. *Arch Esp Urol* 2008;61:1063-9.
14. Erdogru T, Kutlu O, Koksall T, et al. Endoscopic treatment of ureteric strictures: Acucise, cold-knife endoureterotomy and Wall Stent as a salvage approach. *Urol Int* 2005;74: 140-6.
15. Wolf JS, Elashry OM, Clayman RV. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997;158:759-64.
16. Duty BD, Conlin MJ, Fuchs EF, et al. The current role of endourologic management of renal transplantation complications. *Adv Urol* 2013;In Press.
17. Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. *J Urol* 2008;180:444-50.
18. Sountoulides P. Are metal ureteral stents indicated in cases of benign upper urinary tract obstruction? *Indian J Urol* 2011;27:305-6.
19. Joshi HB, Okeke A, News N, et al. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents. *Urology* 2002;59:511-6.
20. Hao P, Li W, Song C, et al. Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: report of 2685 cases. *J Endourol* 2008;22:65-70.
21. Joshi HB, Adams S, Obadeyi OO, et al. Nephrostomy tube or 'JJ' ureteric stent in ureteric obstruction: assessment of patient perspectives using quality-of-life survey and utility analysis. *Eur Urol* 2001;39:695-701.
22. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol* 2003;169:1065-9.
23. Lee C, Kuskowski M, Premoli J, et al. Randomized evaluation of ureteral stents using validated symptom questionnaire. *J Endourol* 2005;19:990-3.
24. Griffiths DJ, Notschaele C. The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 1. The dynamics of the isolated bolus. *Neurol &Urodynam* 1983;2:155-66.
25. Hübner WA, Plas EG, Stoller ML. The double-J ureteral stent: in vivo and in vitro flow studies. *J Urol* 1992;148:278-80.
26. Olweny EO, Portis AJ, Afane JS, et al. Flow characteristics of 3 unique ureteral stents: investigation of a Poiseuille flow pattern. *J Urol* 2000;164:2099-103.
27. Djurhuus JC, Ladefoged O, Jorgensen SJ. Renal pelvic function following total alloplastic replacement of ureter in pigs. Electrophysiology, renal function and morphology. *Acta Chir Scand* 1976;472:67-71.
28. Venkatesh R, Landman J, Minor SD, et al. Impact of a double-pigtail stent on ureteral peristalsis in the porcine model: initial studies using a novel implantable magnetic sensor. *J Endourol* 2005;19:170-6.
29. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. *J Urol* 2005;173:890-3.

30. Soria F, Sánchez FM, Sun F, et al. Comparative study of ureteral stents following endoureterotomy in the porcine model: 3 vs 6 weeks and 7F vs 14F. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:773-8.
31. Soria F, Delgado MI, Rioja LÁ, et al. Ureteral double-J wire stent effectiveness after endopyelotomy: an animal model study. *Urol Int* 2010;85:314-9.
32. Seymour H, Patel U. Ureteric Stenting- Current Status. *Sem Intvent Radiol* 2000;17:351-65.
33. Bieniek JM, Meade PG. Reflux anuria after prophylactic ureteral catheter removal: a case description and review of the literature. *J Endourol* 2012;26:294-6.
34. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ, et al. Complications of ureteral stent placement. *Radiographics* 2002;22:1005-22.
35. Sood G, Sood A, Jindal A, et al. Ultrasound guided percutaneous nephrostomy for obstructive uropathy in benign and malignant diseases. *Int Braz J Urol* 2006;32:281-6.
36. Degirmenci T, Gunlusoy B, Kozacioglu Z, et al. Utilization of a modified Clavien Classification System in reporting complications after ultrasound-guided percutaneous nephrostomy tube placement: comparison to standard Society of Interventional Radiology practice guidelines. *Urology* 2013;81:1161-7.
37. Monsky WL, Molloy C, Jin B, et al. Quality-of-life assessment after palliative interventions to manage malignant ureteral obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:1355-63.
38. Misra S, Coker C, Richenberg J. Percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction due to advanced pelvic malignancy: have we got the balance right? *Int Urol Nephrol* 2013;45:627-32.
39. Lapitan MC, Buckley BS. Impact of palliative urinary diversion by percutaneous nephrostomy drainage and ureteral stenting among patients with advanced cervical cancer and obstructive uropathy: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1061-70.
40. Song Y, Fei X, Song Y. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stent in the management of gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:697-702.
41. Ku JH, Lee SW, Jeon HG. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? *Urology* 2004;64:895-9.
42. Adamo R, Saad WE, Brown DB. Management of nephrostomy drains and ureteral stents. *Tech Vasc Interv Radiol* 2009;12:193-204.
43. Kulkarni R. Metallic stents in the management of ureteric strictures. *Indian J Urol* 2014;30:65-72.
44. Milroy EJ, Chapple CR, Eldin A, et al. A new stent for the treatment of urethral strictures. Preliminary report. *Br J Urol* 1989;63:392-6.
45. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
46. Born P, Neuhaus H, Rösch T, et al. Initial experience with a new, partially covered Wallstent for malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 1996;28:699-702.
47. Lam JS, Gupta M. Update on ureteral stents. *Urology* 2004;64:9-15.
48. Liatsikos EN, Karnabatidis D. Metal stents in the urinary tract. *Eur Urol* 2007;5:77-88.
49. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Ureteral metal stents: 10-year experience with malignant ureteral obstruction treatment. *J Urol* 2009;182:2613-7.
50. Liatsikos EN, Kagadis GC, Barbalias GA, et al. Ureteral metal stents: a tale or a tool? *J Endourol* 2005;19:934-9.
51. Pandian SS, Hussey JK, McClinton S. Metallic ureteric stents: early experience. *Br J Urol* 1998;82:791-7.
52. Soria F, Sun F, Durán E, et al. Metallic ureteral stents versus endoureterotomy as a therapeutic approach for experimental ureteral stricture. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:521-9.
53. Soria Gálvez F, Rioja Sanz LA, Blas Marín M, et al. Endourologic treatment of ureteral strictures. Experimental comparative study. *Actas Urol Esp* 2005;29:296-304.
54. Soria F, Sun F, Sánchez FM, et al. Treatment of experimental ureteral strictures by endourological ureterotomy and implantation of stents in the porcine animal model. *Res Vet Sci* 2004;76:69-75.
55. Soria F, Delgado MI, Rioja LA, et al. Endourologic techniques for ureteropelvic junction obstruction therapy. Comparative animal study. *J Pediatr Surg* 2008;43:1528-32.
56. López-Sánchez C, Climent S, García-Martínez V. Anatomía del aparato genitourinario. In: Jiménez-Cruz JR, Rioja LA. *Tratado de urología*. Barcelona: Ed Prous Science, 2006;1-46.
57. Nickel R, Schummer A, Seifarle E. Urogenital system. In: Niquel R, Schummer A, Seifarle E, *The viscera of the domestic mammals*. Berlín; Verlag Paul Parey, 1979;282-302.
58. Köning HE, Maierl J, Liebich HG. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. In: Köning HE,

- Liebich HG. Anatomía de los animales domésticos. Texto y atlas en color. Madrid: Panamericana, 2005;113-32.
59. Piasecki Z, Jugowski F, Piotrowski J. Forms of human renal pelvises in casts and radiograms. *Folia Morphol* 1969;28:177-87.
60. Kosiński H. Variations in shape and position of human renal pelvis. *Folia Morphol* 1987;46:207-14.
61. Niżankowski C. Suggestion of new classification of the shape of human renal pelvis with consideration of the number of renal papillae. *Folia Morphol* 1978;37:367-80.
62. Augustyn M. Variation of the calicopelvic system of the human kidney in ontogenic development. *Folia Morphol* 1978;37:157-65.
63. Szymański J, Konarska S, Polgaj M, et al. Pelvic-caliceal collecting system in swine. Authors own anatomical classification. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:27-33.
64. Sampaio FJB, Pereira-Sampaio MA, Favorito La. The pig kidney as an endourologic model: anatomic contribution. *J Endourol* 1998;12:45-50.
65. Tamma G, Procino G, Svelto M, et al. Cell culture models and animal models for studying the patho-physiological role of renal aquaporins. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:1931-1946.
66. Climent S, Bascuas JA. Aparato Urogenital. In: Climent S, Bascuas JA. Cuadernos de anatomía y embriología veterinaria. Aparato urogenital. Zaragoza: Editorial Marban, 1989;97-176.
67. Vázquez JM, Ramírez G, Gil F, et al. Cavidad y vísceras pelvianas. In: Vázquez JM, Ramírez G, Gil F, Latorre R, Moreno F, López-Albors O, Orenes M, Arencibia A. Atlas de anatomía clínica del perro y el gato. Murcia: Ed Novograf, 2000;113-7.
68. Drolet R, Dee SA. Enfermedades del sistema urinario. In: Shaw BE, D'Allaire S, Mengeling WL, et al. Enfermedades del cerdo. Argentina: Ed InterMedica 2000;783-95.
69. Anderson JK, Cadedd JA. Surgical Anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. Campbell-Walsh Urology. EEUU:Saunders Ed,2012;3-32.
70. Netter FH. Anatomía de los riñones, uréteres y vejiga de la orina. In: Netter FH. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Tomo 6. Riñones, uréteres y vejiga urinaria. Salvat Ed: Barcelona, 1992;2-67.
71. Carr J, Walton JR, Done SH. Observations on anatomical aspects of the ureterovesical junction of the pig. *J Urol* 1993;149:146-7.
72. Woldemeskel M, Drommer W, Wendt M. Histology and ultrastructure of the urothelium lining the ureter and the renal pelvis in sows. *Anat Histol Embryol* 1998;27:51-5.
73. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat* 1989;167:103-15.
74. Scheidegger G. Structure of the transitional epithelium in the urinary bladder of the pig, sheep, rat and shrew. *Acta Anat (Basel)* 1980;107:268-75.
75. Desgrandchamps F, Mouliner F, Cochand-Priollet B, et al. Microscopic study of the pig ureteral urothelium. *J Urol* 1997;157:1926-7.
76. Caine M. Disease of the ureter. In: Bergman H. The ureter. New York: Springer-Verlag 1981;195-201.
77. Desgrandchamps F, Tuchschnil Y, Cochand-Priollet B, et al. Experimental study of Wallstent self-expandable metal stent in ureteral implantation. *J endourol* 1995;9:477-81.
78. Banks WJ. Aparato urinario. In: Banks WJ, Histología veterinaria aplicada. Mexico DF: Interamericana, 1986;529-48.
79. Metzger R, Schuster T, Till H, et al. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int* 2005;21:169-74.
80. Klemm MF, Exintaris B, Lang JR, et al. Identification of cells underlying pacemaker activity in the guinea pig upper urinary tract. *J Physiol* 1999;519:867-84.
81. Lang RJ, Takano H, Davidson ME, et al. Characterization of the spontaneous electrical and contractile activity of smooth muscle cells in the rat upper urinary tract. *J Urol* 2001;166:329-34.
82. Wolf JS, Humphrey PA, Rayala HJ, et al. Comparative ureteral microanatomy. *J Endourol* 1996;10:527-31.
83. Spronck B, Merken JJ, Reesink KD, Kroon W, Delhaas T. Ureter smooth muscle cell orientation in rat is predominantly longitudinal. *PLoS One* 2014;9:862-7.
84. Lang RJ, Davidson ME, Exintaris B. Pyeloureteral motility and ureteral peristalsis: essential role of sensory nerves and endogenous prostaglandins. *Exp Physiol* 2002;87:129-46.
85. Gosling JA, Dixon JS. Morphologic evidence that the renal calyx and pelvis control ureteric activity in the rabbit. *Am J Anat* 1971;130:393-408.
86. Gosling JA, Dixon JS. Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Invest Urol* 1974;11:418-23.
87. Gosling JA, Dixon JS. Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *Br J Urol* 1972;44:550-60.
88. Dixon JS, Gosling JA. Histochemical and electron microscopic observations on the innervation of the upper segment of the mammalian ureter. *J Anat* 1971;110:57-66.

89. Dixon JS, Gosling JA. The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter. *J Anat* 1982;135:129-37.
90. Frandson RD, Spurgeon TL. Sistema urinario. In: Frandson RD, Spurgeon TL. *Anatomía y fisiología de los animales domésticos*. México: Interamericana-Mc Graw-Hill. 1992;370-2.
91. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. EEUU:Saunders Ed, 2012;33-70.
92. Latorre R, López-Albors O, Ramírez G, et al. Anatomía endoscópica y exploración del aparato urinario. In: Uson J, Soria F, Climent P, Sánchez-Margallo FM. *Endoscopia Veterinaria*. Cáceres: Tomás Rodríguez, 2013;177-201.
93. Bozler E. The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse. *Am J nPhysiol* 1942;136:543-52.
94. Weiss RM, Wagner ML, Hoffman BF, et al. Localization of the pacemaker for peristalsis in the intact canine ureter. *Invest Urol* 1967;5:42-8.
95. Constantinou CE. Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Am J Physiol* 1974;226:1413-9.
96. Woodburne RT, Lapidus J. The ureteral lumen during peristalsis. *Am J Anat* 1972;133:255-8.
97. Weiss RM, Tamarkin FJ, Wheeler MA. Pacemaker activity in the upper urinary tract. *J Smooth Muscle Res* 2006;42:103-315.
98. Langille GM, Norman RW. Endoscopic evidence of autonomous peristaltic activity of the distal human ureter. *Urology* 2008 71:603.
99. Engelmann TW. Zur physiologie des ureter. *Pfluegers Arch* 1869;2:243-5.
100. Osman F, Romics I, Nyírády P, et al. Ureteral motility. *Acta Physiol Hung* 2009;96:407-26.
101. Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S. Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. *Invest Urol* 1981;19:157-60.
102. Morita T, Wheeler MA, Weiss BM, et al. Effects of dobutamine and terbutaline on isometric force of rabbit pelvi-ureteral smooth muscle strips. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1986;77:501-6.
103. Yamaguchi OA, Constantinou CE. Renal calyceal and pelvic contraction rhythms. *Am J Physiol* 1989;57:788-95.
104. Hannappel J, Golenhofen K, Hohnsbein J, et al. Pacemaker process of ureteral peristalsis in multicalyceal kidneys. *Urol Int* 1982;37:240-6.
105. Angelo-Khattar M, Thulesius O, Nilsson T, et al. Motility of the human ureter, with special reference to the effect of indomethacin. *Scand J Urol Nephrol* 1985;19:261-5.
106. Patacchini R, Santicioli P, Zagorodnyuk V, et al. Excitatory motor and electrical effects produced by tachykinins in the human and guinea-pig isolated ureter and guinea-pig renal pelvis. *Br J Pharmacol* 1998;125:987-6.
107. Golenhofen K, Hannappel J. Normal spontaneous activity of the pyeloureteral system in the guinea-pig. *Pflugers Arch* 1973;341:257-70.
108. Teele ME, Lang RJ. Stretch-evoked inhibition of spontaneous migrating contractions in a whole mount preparation of the guinea-pig upper urinary tract. *Br J Pharmacol* 1998;123:1143-53.
109. Davidson ME, Lang RJ. Effects of selective inhibitors of cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in the upper urinary tract of the guinea-pig and rat. *Br J Pharmacol* 2000;129:661-70.
110. Weiss P. Submicroscopic characteristics and reaction types of the smooth cell with special reference to the blood vessel wall muscle cells. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1968;78:305-31.
111. Robert M, Weiss MD. Physiology and pharmacology of pelvis renal and ureter. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. EEUU:Saunders Ed,2012;1755-85.
112. Di Benedetto A, Arena S, Nicotina PA, et al. Pacemakers in the upper urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2013;32:349-53.
113. Hendrickx H, Vereecken RL, Casteels R. The influence of potassium on the electrical and mechanical activity of the guinea pig ureter. *Urol Res* 1975;3:155-8.
114. Floyd RV, Borisova L, Bakran A, et al. Morphology, calcium signaling and mechanical activity in human ureter. *J Urol* 2008;180:398-405.
115. Lang RJ, Zhang Y. The effects of K<sup>+</sup> channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. *J Urol* 1996;155:332-6.
116. Santicioli P, Carganico G, Meini S, et al. Modulation by stereoselective inhibition of cyclo-oxygenase of electromechanical coupling in the guinea-pig isolated renal pelvis. *Br J Pharmacol* 1995;114:1149-58.
117. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA, et al. Spontaneous electrical and Ca<sup>2+</sup> signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of Cajal-like cells of mouse renal pelvis. *J Physiol* 2007;583:1049-68.
118. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA, et al. Spontaneous electrical and Ca<sup>2+</sup> signals in the mouse

- renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:509-15.
119. Lang RJ, Exintaris B, Teele ME, et al. Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:310-21.
120. Metzger R, Neugebauer A, Rolle U, et al. C-Kit receptor (CD117) in the porcine urinary tract. *Pediatr Surg Int* 2008;24:67-76.
121. Kuzgunbay B, Doran F, Bayazit Y, et al. The effects of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats. *J Pediatr Urol* 2009;5:269-73.
122. van der AA F, Roskams T, Blyweert W, et al. Identification of kit positive cells in the human urinary tract. *J Urol* 2004;171:2492-6.
123. Metzger R, Schuster T, Till H, et al. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol* 2004;172:769-72.
124. Lang RJ, Zhang Y, Exintaris B, et al. Effects of nerve stimulation on the spontaneous action potentials recorded in the proximal renal pelvis of the guinea-pig. *Urol Res* 1995;23:343-50.
125. Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ, et al. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol* 2006;576:695-705.
126. Lang RJ, Klemm MF. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Cell Mol Med* 2005;9:543-56.
127. Shiratori T, Chiba K. Electromyographic studies on urinary tract. IV. The effects of muscular relaxants on the EMG of the human and canine ureters. *Tohoku J Exp Med* 1961;74:149-60.
128. Notley RG. The musculature of the human ureter. *Br J Urol* 1970;42:724-7.
129. Manning DC, Snyder SH. Bradykinin receptors localized by quantitative autoradiography in kidney, ureter, and bladder. *Am J Physiol* 1989;256:909-15.
130. Constantinou CE, Neubarth JL, Mensah-Dwumah M. Frequency gradient in the autorhythmicity of the pyeloureteral pacemaker system. *Experientia* 1978;34:614-5.
131. Tsuchida S, Morita T, Harada T, et al. Initiation and propagation of canine renal pelvic peristalsis. *Urol Int* 1981;36:307-14.
132. Lammers WJ, Ahmad HR, Arafat K. Spatial and temporal variations in pacemaking and conduction in the isolated renal pelvis. *Am J Physiol* 1996;270:567-74.
133. Constantinou CE, Yamaguchi O. Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of the unicalyceal kidney. *Am J Physiol* 1981;241:412-8.
134. Gosling JA, Dixon JS. Further observations on upper urinary tract smooth muscle. A light and electron microscope study. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1970;108:127-34.
135. Imaizumi Y, Muraki K, Takeda M, et al. Measurement and simulation of noninactivating Ca current in smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1989;256:880-5.
136. Meini S, Santicioli P, Maggi CA. Propagation of impulses in the guinea-pig ureter and its blockade by calcitonin gene-related peptide (CGRP). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995;351:79-86.
137. Feeney MM, Rosenblum ND. Urinary tract pacemaker cells: current knowledge and insights from nonrenal pacemaker cells provide a basis for future discovery. *Pediatr Nephrol* 2014;29:629-35.
138. Broseta Rico E, Jiménez-Cruz JR. Fisiología pieloureteral. In: Jiménez-Cruz JR, Rioja LA. *Tratado de urología*. Barcelona: Ed Prous Science, 2006;61-76.
139. Hurtado R, Bub G, Herzlinger D. The pelvis-kidney junction contains HCN3, a hyperpolarization-activated cation channel that triggers ureter peristalsis. *Kidney Int* 2010;77:500-8.
140. Morita T, Suzuki T. Effect of beta 1-and beta 2-adrenergic drugs on the smooth muscles of the canine upper urinary tract. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1984;75:1267-73.
141. Raynal G, Bellan J, Saint F, et al. Ureter drugs. *Prog Urol* 2008;18:152-9.
142. Morita T, Suzuki T, Kondo S, et al. Response of the renal pacemaker to beta 1-adrenoceptor agonist: difference from the cardiac pacemaker. *Tohoku J Exp Med* 1984;143:409-12.
143. Kondo T, Saeki H, Nishimoto T, et al. Effect of dobutamine and terbutaline on adenylate cyclase activity of the kidney pelvis and ureter in the adult rat. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi* 1985;21:284-5.
144. Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *Br J urol* 1973;45:15-22.
145. Djurhuus JC. Dynamics of upper urinary tract. III. The activity of renal pelvis during pressure variations. *Invest Urol* 1977;14:475-7.
146. Hvistendahl JJ, Pedersen TS, Jørgensen HH, et al. Renal hemodynamic response to graded ureter obstruction in the pig. *Nephron* 1996;74:168-74.
147. Rolle U, Brylla E, Chertin B, et al. The intramural innervation of the rabbit upper urinary tract. *APMIS* 2003;109:18-22.
148. Hernández M, Símonsén U, Prieto D, et al. Different muscarinic receptor subtypes mediating the phasic activity and basal tone of pig isolated intravesical ureter. *Br J Pharmacol* 1993;110:1413-20.
149. Latifpour J, Kondo S, O'Hollaren B, et al. Autonomic receptors in urinary tract: sex and age differences. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:661-7.

150. Latifpour J, Morita T, O'Hollaren B, et al. Characterization of autonomic receptors in neonatal urinary tract smooth muscle. *Dev Pharmacol Ther* 1989;13:1-10.
151. Prieto D, Hernández M, Rivera L, et al. Distribution and functional effects of neuropeptide Y on equine ureteral smooth muscle and resistance arteries. *Regul Pept* 1997;69:155-65.
152. Del Tacca M. Acetylcholine content of and release from isolated pelviureteral tract. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1978;302:293-7.
153. Maggi CA, Patacchini R, Eglezos A, et al. Tachykinin receptors in the guinea-pig renal pelvis: activation by exogenous and endogenous tachykinins. *Br J Pharmacol* 1992;107:27-33.
154. Morita T, Wada I, Saeki H, et al. Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. *J Urol* 1987;137:132-5.
155. Yoshida S, Kuga T. Effects of field stimulation on cholinergic fibers of the pelvic region in the isolated guinea pig ureter. *Jpn J Physiol* 1980;30:415-26.
156. Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF. Adrenergic innervation of the ureter. *Invest Urol* 1978;16:123-7.
157. Longrigg N. Proceedings: The effect of some autonomic receptor agonists and antagonists on motor activity of the human ureter. *Br J Surg* 1975;62:160-1.
158. Page JB, Humphreys S, Davenport D, et al. Second prize: In-vivo physiological impact of alpha blockade on the porcine ureter with distal ureteral obstruction. *J Endourol* 2011;25:391-6.
159. McLeod DG, Reynolds DG, Swan KG. Adrenergic mechanisms in the canine ureter. *Am J Physiol* 1973;224:1054-8.
160. Rose JG, Gillenwater JY. The effect of adrenergic and cholinergic agents and their blockers upon ureteral activity. *Invest Urol*. 1974;11:439-51.
161. Finberg JP, Peart WS. Function of smooth muscle of the rat renal pelvis response of the isolated pelvis muscle to angiotensin and some other substances. *Br J Pharmacol* 1970;39:373-81.
162. Santicioli P, Maggi CA. Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. *Pharmacol Rev* 1998;50:683-722.
163. Danuser H, Weiss R, Abel D, et al. Systemic and topical drug administration in the pig ureter: effect of phosphodiesterase inhibitors alpha1, beta and beta2-adrenergic receptor agonists and antagonists on the frequency and amplitude of ureteral contractions. *J Urol* 2001;166:714-20.
164. Kopp UC, Farley DM, Smith LA, et al. Essential fatty acid deficiency impairs the responsiveness of renal pelvic sensory receptors. *Am J Physiol* 1995;268:164-70.
165. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197.
166. Cervero F, Sann H. Mechanically evoked responses of afferent fibres innervating the guinea-pig's ureter: an in vitro study. *J Physiol* 1989;412:245-66.
167. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal efferents. *Physiological Reviews* 1991;71:659-82.
168. Ammons WS. Bowditch Lecture. Renal afferent inputs to ascending spinal pathways. *Am J Physiol* 1992;262:165-76.
169. Hua XY, Theodorsson-Norheim E, Lundberg JM, et al. Co-localization of tachykinins and calcitonin gene-related peptide in capsaicin-sensitive afferents in relation to motility effects on the human ureter in vitro. *Neuroscience* 1987;23:693-703.
170. Allen JM, Rodrigo J, Kerle DJ, et al. Neuropeptide Y (NPY)-containing nerves in mammalian ureter. *Urology* 1990;35:81-6.
171. Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J, et al. Presence and regional variation in peptide-containing nerves in the human ureter. *J Auton Nerv Syst* 1992;39:127-37.
172. Hua XY, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, et al. Multiple tachykinins (neurokinin A, neuropeptide K and substance P) in capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig. *Regul Pept* 1985;13:1-19.
173. Sann H, Rössler W, Hammer K, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide in the ureter of chicken and guinea-pig: distribution, binding sites and possible functions. *Neuroscience* 1992;49:699-713.
174. Tamaki M, Iwanaga T, Sato S, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive nerve plexuses in the renal pelvis and ureter of rats. *Cell Tissue Res* 1992;267:29-33.
175. Maggi CA, Giuliani S, Meini S, et al. Calcitonin gene related peptide as inhibitory neurotransmitter in the ureter. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:986-90.
176. Hua XY, Lundberg JM. Dual capsaicin effects on ureteric motility: low dose inhibition mediated by calcitonin gene-related peptide and high dose stimulation by tachykinins? *Acta Physiol Scand* 1986;128:453-65.
177. Johns A, Wooster MJ. The inhibitory effects of prostaglandin E1 on guinea-pig ureter. *Can J Physiol Pharmacol* 1975;53:239-47.
178. Karmazyn M, Dhalia NS. Physiological and pathophysiological aspects of cardiac prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1207-25.

179. Abrams PH, Feneley RC. The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br J Urol* 1976;47:909-15.
180. Cole RS, Fry CH, Shuttleworth KE. The action of the prostaglandins on isolated human ureteric smooth muscle. *Br J Urol* 1988;61:19-26.
181. Zhang MZ, Wang JL, Cheng HF, et al. Cyclooxygenase-2 in rat nephron development. *Am J Physiol* 1997;273:994-1002.
182. Michibayashi T. Inhibitory action of prostaglandin E1 on smooth muscle contraction and calcium responses. *Prostaglandins* 1978;15:803-12.
183. Vermue NA, Den Hertog A, Zaagsma J. Desensitization of PGE2 and PGI2 induced contractions in different smooth muscles of guinea-pig unmasking relaxing properties of prostanoids. *Eur J Pharmacol* 1987;144:399-403.
184. Lundstam S, Jonsson O, Kihl B, et al. Prostaglandin synthetase inhibition of renal pelvic smooth muscle in the rabbit. *Br J Urol* 1985;57:390-3.
185. Thulesius O, Ugaily-Thulesius L, Angelo-Khattar M. The effect of indomethacin on the motility of isolated sheep ureters. *Acta Physiol Pharmacol* 1985;56:298-301.
186. Andersson KE, Forman A. Effects of prostaglandins on the smooth muscle of the urinary tract. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978;2:90-5.
187. Secrest S, Essman S, Nagy J, et al. Effects of furosemide on ureteral diameter and attenuation using computed tomographic excretory urography in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2013;54:17-24.
188. Nakada SY, Jerde TJ, Bjorling DE, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors reduce ureteral contraction in vitro: a better alternative for renal colic? *J Urol* 2000;163:607-12.
189. Thulesius O, Angelo-Khattar M, Ali M. The effect of prostaglandin synthesis inhibition on motility of the sheep ureter. *Acta Physiol Scand* 1987;131:51-54.
190. Ali M, Angelo-Khattar M, Thulesius L, et al. Urothelial synthesis of prostanoids in the ovine ureter. *Urol Res* 1998;26:171-4.
191. Kimoto Y, Constantinou CE. Regional effects of indomethacin, acetylsalicylic acid and SC-19220 on the contractility of rabbit renal pelvis (pacemaker regions and pelviureteric junction). *J Urol* 1991;146:433-8.
192. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1993;95:40-4.
193. Wein AJ, Leoni JV, Schoenberg HW, et al. A study of the adrenergic nerves in the dog ureter. *J Urol* 1972;108:232-3.
194. Ames CD, Weld KJ, Dryer ST, et al. Pharmacologic manipulation of the porcine ureter: Acute impact of topical drugs on ureteral diameter and peristaltic activity. *J Endourol* 2006;20:943-8.
195. Hertle L, Nawrath H. Calcium channel blockade in smooth muscle of the human upper urinary tract. I. Effects on depolarization-induced activation. *J Urol* 1984;132:1265-9.
196. Young CJ, Attele A, Toledano A, et al. Volatile anesthetics decrease peristalsis in the guinea pig ureter. *Anesthesiology* 1994;81:452-58.
197. Melick WF, Naryka JJ, Schmidt JH. Experimental studies of ureteral peristaltic patterns in the pig. II. Myogenic activity of the pig ureter. *J Urol* 1961;86:46-50.
198. Djurhuus JC, Saksø P, Mortensen J. The pressure-volume relationship of the pig renal pelvis. *J Urol* 1986;135:648-51.
199. Klahr S. Obstructive Uropathy. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M. Seldin and Giebisch's *The Kidney*. New York: Elsevier 2008;2247-82.
200. Chevalier RL. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:153-60.
201. Russ AL, Dadarlat IA, Haberstroh KM, et al. Investigating the role of ischemia vs elevated hydrostatic pressure associated with acute obstructive uropathy. *Annals Biomed Eng* 2009;37:1415-24.
202. Arraiza Sarasa M, Zudaire Díaz-Tejeiro B, Rincón Mayans A, et al. Bilateral obstructive uropathy by lithiasis in a pregnant patient. *Actas Urol Esp* 2009;33:1145.
203. Magno C, Blandino A, Anastasi G, et al. Lithiasic obstructive uropathy. Hydronephrosis characterization by magnetic resonance pyelography. *Urol Int* 2004;72:40-2.
204. Pais VM. In a well presented report of bilateral renal pelvic thrombus formation with subsequent bilateral ureteral obstruction. Introduction. *Clin Nephrol* 2012;78:253
205. Gupta A, Nanda S, Singhal SR, et al. Obstructive anuria due to blood clot. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:397-8.
206. Gordon M, Cervellione RM, Postlethwaite R, et al. Acute renal papillary necrosis with complete bilateral ureteral obstruction in a child. *Urology* 2007;69:11-2.
207. Kamath S, Moody MP, Hammonds JC, et al. Papillary necrosis causing hydronephrosis in renal allograft treated by percutaneous retrieval of sloughed papilla. *Br J Radiol* 2005;78:346-8.
208. Praz V, Burruni R, Meid F, et al. Fungus ball in the urinary tract: A rare entity. *Can Urol Assoc J* 2014;8:118-20.
209. Pazos R, Esteban J, Pérez C, et al. Bilateral hydronephrosis caused by a "fungus ball". *Nefrologia* 2001;21:319-20.

210. Chiou YY, Chiu NT, Wang ST, et al. Factors associated with the outcomes of children with unilateral ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2004;171:397–402.
211. Anheuser P, Kranz J, Steffens J, et al. Primary megaureter. *Urologe* 2013;52:33-8.
212. Kannaiyan L, Karl S, Mathai J, et al. Congenital ureteric stenosis: a study of 17 children. *Pediatr Surg Int* 2009;25:513-7.
213. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev* 2006;82:15-22.
214. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, et al. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol* 2014;28:131-9.
215. Buglione M, Toninelli M, Pietta N, et al. Post-radiation pelvic disease and ureteral stenosis: physiopathology and evolution in the patient treated for cervical carcinoma. Review of the literature and experience of the Radium Institute. *Arch Ital Urol Androl* 2002;74:6-11.
216. Marek J, Hradec E. Chronic sclerosing ureteritis and nephrogenic adenoma of the ureter in analgesic abuse. *Pathol Res Pract* 1985;180:569-75.
217. Kuromoto A, Namiki S, Satake Y, et al. Upper tract urothelial carcinoma associated with giant hydronephrosis due to ligation of a ureter: a case report. *Hinyokika Kyo* 2014;60:137-41.
218. Liu KW, Lin VC, Chang IW. Clear cell adenocarcinoma of the renal pelvis: an extremely rare neoplasm of the upper urinary tract. *Pol J Pathol* 2013;64:308-11.
219. Bus MT, de Bruin DM, Faber DJ, et al. Optical diagnostics for Upper Urinary Tract Urothelial cancer: technology, thresholds and clinical applications. *J Endourol* 2014 INPRESS.
220. Humphrey PA. Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *J Urol* 2014. INPRESS.
221. Delgado-Plasencia L, Hernández-Siverio N, Castro-Díaz D. Prenatal hydronephrosis due to congenital ureteral valves. *Actas Urol Esp* 2010;34:643-5.
222. Montoya-Chinchilla R, Guirao-Piñera MJ, Nortes-Cano L. Ureteral valves: literature review and description of 4 new cases. *An Pediatr* 2014;80:51-4.
223. Cusano A, Abarzua-Cabezas F, Kesler S. Fibroepithelial ureteral polyps presenting as ureteropelvic obstruction. *BMJ Case Rep* 2014;INPRESS
224. Klézil P, Stanc O, Richterová R, et al. Benign fibroepithelial polyp of the ureter. *Cent European J Urol* 2013;66:168-71.
225. Nuri Bodakci M, Kemal Hatipoglu N, Ozler A, et al. Hydronephrosis during pregnancy: how to make a decision about the time of intervention? *Med Glas* 2014;11:165-9.
226. Lin YJ, Ou YC, Tsang LC, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging for successful management of a giant hydronephrosis during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:89-91.
227. Pepe F, Pepe P. Color Doppler ultrasound (CDU) in the diagnosis of obstructive hydronephrosis in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:489-93.
228. Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A, et al. Fast MR imaging in obstetrics. *Radiographics* 2002;22:563-82.
229. Wee WW, Wong HF, Lee LC, et al. Incidence of hydronephrosis in severe uterovaginal or vault prolapse. *Singapore Med J* 2013;54:160-2.
230. Costantini E, Lazzeri M, Mearini L, et al. Hydronephrosis and pelvic organ prolapse. *Urology* 2009;73:263-7.
231. Durukan T, Ozlu T, Coskun Salman M, et al. An unusual complication of uterine prolapse. Bilateral severe hydronephrosis. *Saudi Med J* 2008;29:1504-6.
232. Gambadauro P, Olovsson M, Persson P. Unusually rapid growth of bilateral endometriomas and acute bilateral hydronephrosis. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:948-50.
233. Conde Santos G, Bielsa Gali O, Arango Toro O, et al. Extrinsic ureteral obstruction secondary to inflammatory gynecologic pathology. *Arch Esp Urol* 2003;56:181-5.
234. Papakonstantinou E, Orfanos F, Mariolis-Sapsakos T, et al. A rare case of intrinsic ureteral endometriosis causing hydronephrosis in a 40-year-old woman. A case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39:265-8.
235. Gambadauro F, Dunder I, Tapisiz OL, et al. Primary pelvic hydatid cyst mimicking ovarian carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2011;74:237-9.
236. Zhang HY, Wu W, Zhu J. Unilateral hydronephrosis caused by invasive mole: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:1010-4.
237. Nogradi N, Magdesian KG, Whitcomb MB, et al. Imaging diagnosis-aortic aneurysm and ureteral obstruction secondary to umbilical artery abscessation in a 5-week-old foal. *Vet Radiol Ultrasound* 2013;54:384-9
238. Sharifov R, Atay M, Yetis H, et al. A rare cause of hydronephrosis: entrapment effect of giant iliac artery aneurysm. *Clin Imaging* 2013;37:809-10.

239. Nagahama H, Nakamura K, Matsuyama M, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: report of seven cases. *Ann Vasc Dis* 2013;64:756-8.
240. Nenezic D, Tanaskovic S, Gajin P, et al. A rare case of large isolated internal iliac artery aneurysm with ureteral obstruction and hydronephrosis: Compression symptoms are limitation for endovascular procedures. *Vascular* 2014; INPRESS.
241. Vs G, Nn H, Pd D, et al. Retrocaval ureter: an innocent bystander. *J Clin Diagn Res* 2014;8:5-6.
242. Shin M, Lee JB, Park SB, et al. Right double inferior vena cava associated with retrocaval ureter: computed tomographic findings in two cases. *Clin Imaging* 2014;38:353-6.
243. Gupta P, Khullar M, Sharma R, et al. A rare presentation of the double inferior vena cava with an anomalous retrocaval right ureter: embryogenesis and clinical implications. *J Clin Diagn Res* 2013;7:518-21
244. Wang L, Qi L, Tang Z. Ureteral obstruction and stent thrombosis after endovascular treatment of iliac artery aneurysm. *Urol J* 2011;8:177.
245. Yang CT, Huang KH, Chang CC, et al. An unusual complication of hydronephrosis due to acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Urology* 2011;77:337-8.
246. Takeyama Y, Ueda T, Hori Y, et al. Hydronephrosis associated with acute pancreatitis. *Pancreas* 2001;23:218-20.
247. Seth A, Gupta NP. Ureteral obstruction following acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 1994;13:31-2.
248. Matsumoto F, Tohda A, Shimada K, et al. Pancreatic pseudocyst arising from ectopic pancreas and isolated intestinal duplication in mesocolon caused hydronephrosis in a girl with horseshoe kidney. *J Pediatr Surg* 2005;40:5-7.
249. Gibson GE, Tiernan E, Cronin CC, et al. Reversible bilateral ureteric obstruction due to a pancreatic pseudocyst. *Gut* 1993;34:1267-8.
250. Abdul Rashid S, Ab Hamid S, Mohamad Saini S, et al. A rare case of an appendiceal mass masquerading as a pelvic tumour and causing bilateral hydronephrosis. *Biomed Imaging Interv J* 2012;8:1-4.
251. Khallouk A, Ahallal Y, Ahsaini M, et al. Appendiceal abscess revealed by right renal colic and hydronephrosis. *Rev Urol* 2011;13:53-5.
252. Ata TJ, Chouillard EK, Kane A, et al. Appendiceal abscess revealed by ureteral stenosis and hydronephrosis. *Asian J Surg* 2007;30:224-6.
253. Denstedt JD, Shepherd RR, Holliday RL. Hydroureteronephrosis secondary to perforated Meckel's diverticulum. *J Urol* 1991;146:1109-10.
254. Kubota Y, Kawamura S, Ishii N, et al. Ureteral obstruction secondary to sigmoid diverticulitis. *Urol Int* 1988;43:359-61.
255. Tonolini M, Villa C, Campari A, et al. Common and unusual urogenital Crohn's disease complications: spectrum of cross-sectional imaging findings. *Abdom Imaging* 2013;38:32-41.
256. Angelberger S, Fink KG, Schima W, et al. Complications in Crohn's disease: right-sided ureteric stenosis and hydronephrosis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1056-7.
257. Tzou M, Gazeley DJ, Mason PJ. Retroperitoneal fibrosis. *Vasc Med* 2014; INPRESS.
258. Bjorndalen H, Hastings RA. Ureteric obstruction secondary to retroperitoneal fibrosis leading to acute kidney injury. *BMJ Case Rep* 2014;28:96-9.
259. Mertens S, Zeegers AG, Wertheimer PA, et al. Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction. *Int J Urol* 2014;21:283-8.
260. Sinha M, Chacko KN, Kekre NS, et al. Tubercular ureteric strictures. *J Pak Med Assoc* 2005;55:414-6.
261. Matani YS, Bani-Hani KE, Bani-Hani IH. Ureteric injuries during obstetric and gynecologic procedures. *Saudi Med J* 2003;24:365-8.
262. Kalisvaart JF, Finley DS, Ornstein DK. Robotic-assisted repair of iatrogenic ureteral ligation following robotic-assisted hysterectomy. *JLS* 2008;12:414-6.
263. Berkmen F, Peker AE, Alagöl H, et al. Treatment of iatrogenic ureteral injuries during various operations for malignant conditions. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:441-5.
264. Delacroix SE, Winters JC. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:104-12.
265. Christman MS, L'esperance JO, Choe CH, et al. Analysis of ureteral stent compression force and its role in malignant obstruction. *J Urol* 2009;181:392-6
266. Urdaneta Pignalosa G, Rodríguez Faba O, Palou Redorta J, et al. Algorithm for the treatment of patients with obstructive uropathy secondary to prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2008;32:179-83.
267. Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, et al. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2010;25:687-97.
268. Docherty NG, O'Sullivan OE, Healy DA, et al. Evidence that inhibition of tubular cell apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:4-13.

269. Vaughan ED, Gillenwatter JY. Recovery following complete chronic unilateral occlusion: functional radiographic and pathologic alterations. *J Urol* 1971;106:27-31.
270. Vaughan EE, Sweet RE, Gillenwatter JY. Unilateral ureteral occlusion: pattern of nephron repair and compensatory response. *J Urol* 1973;109:979-982.
271. Harada T, Issa MM, Kigure T, et al. Ureteral compliance and histology in partial obstruction in a canine model. *J Urol* 1992;148:1274-8.
272. Knudsen L, Gregersen H, Eika B, et al. Elastic wall properties and collagen content in the ureter: an experimental study in pigs. *Neurourol Urodyn* 1994;13:597-608.
273. Gregersen H, Knudsen L, Eika B, et al. Regional differences exist in elastic wall properties in the ureter. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:343-8.
274. Matz LR, Craven JD, Hodson CJ. Experimental obstructive nephropathy in the pig. II. Pathology. *Br J Urol* 1969;41:21-35.
275. Ekinci S, Ertunc M, Ciftci AO, et al. Evaluation of pelvic contractility in ureteropelvic junction obstruction: an experimental study. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:93-9.
276. Cussen LJ. The effect of incomplete chronic obstruction on the ureteric muscle of the dog. A quantitative study. *Invest Urol* 1972;10:208-11.
277. Cussen LJ, Tymms A. Hyperplasia of ureteral muscle in response to acute obstruction of the ureter. *Inv Urol* 1972;9:504-8.
278. Frøkiaer J. Obstructive nephropathy in the pig. Aspects of renal hemodynamics and hormonal changes during acute unilateral ureteral obstruction. *APMIS* 1998;82:7-48.
279. Opdenakker L, Oyen R, Vervloessem I, et al. Acute obstruction of the renal collecting system: the intrarenal resistive index is useful yet time-dependent parameter for diagnosis. *Eur Radiol* 1998;8:1429-32.
280. Mortensen J. Hydrodynamics of the pyeloureter of the pig: an experimental study of the relationship between pressure and flow in the normal, in the obstructed, and in the transected pyeloureter. *Neurology and Urodynamics* 1986;5:87-117.
281. Ingraham SE, McHugh KM. Current perspectives on congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1453-61.
282. Sharma AK, Mauer SM, Kim Y, et al. Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1993;44:774-88.
283. Ladefoged O, Djurhuus JC. Morphology of the upper urinary tract in experimental hydronephrosis in pigs. *Acta Chir Scand* 1976;472:29-35.
284. Fink RL, Caridis DT, Chmiel R, et al. Renal impairment and its reversibility following variable periods of complete ureteric obstruction. *Aust NZ J Surg* 1980;50:77.
285. Chevalier RL. Chronic partial ureteral obstruction and the developing kidney. *Pediatr Radiol* 2008;38:35-40.
286. Nguyen HT1, Kogan BA. Upper urinary tract obstruction: experimental and clinical aspects. *Br J Urol* 1998;81:13-21.
287. Klein J, Gonzalez J, Miravete M, et al. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. *Int J Exp Pathol* 2011;92:168-92.
288. Fichtner J, Boineau FG, Lewy JE, et al. Continuous renal pelvic and bladder pressures in congenital unilateral hydronephrosis in the rat. *J Urol* 1994;152:652-7.
289. Boineau FG, Vari RC, Lewy JE. Reversible vasoconstriction in rats with congenital hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 1987;1:498-501.
290. Moody TE, Vaughan ED, Gillenwater JY. Relationship between renal blood flow and ureteral occlusion. *Invest Urol* 1975;13:246-51.
291. Yarger WE, Griffith LD. Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog. *Am J Physiol* 1974;227:816-26.
292. Frøkiaer J, Knudsen L, Nielse AS, et al. Enhanced intrarenal Angiotensin II generation in response to obstruction of the pig ureter. *Am J Physiol* 1992;263:527-33.
293. Matsell DG, Mok A, Tarantal AF. Altered primate glomerular development due to in utero urinary tract obstruction. *Kidney Int* 2002;61:1263-9.
294. Eide I, Loyning E, Langard O, et al. Mechanism of renin release during acute ureteral constriction in dogs. *Circ Res* 1977; 40:293-9.
295. Frøkiaer J, Nielsen AS, Knudsen L, et al. The effect of indomethacin infusion on renal hemodynamics and on the renin-angiotensin system during unilateral ureteral obstruction of the pig. *J Urol* 1993; 150:1557-63.
296. Anggaard E, Bohemian SO, Griffin JE, et al. Subcellular localization of the prostaglandin system in the rabbit papilla. *Acta Physiol Scand* 1972;84:231-46.
297. Vaughan ED, Shenasky JH, Guillenwater JY. Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. *Invest Urol* 1971;9:109-18.
298. Yarger WE, Schocken DD, Harris RH. Obstructive nephropathy in the rat: possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in postobstructive renal function. *J Clin Invest* 1980;65:400-12.
299. Yanagisawa H, Morrissey J, Morrison AR, et al. Role of ANG II in eicosanoid production by isolated

- glomeruli from rats with bilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1990;258:85–93.
300. Hammad FT, Wheatley AM, Davis G. Long-term renal effects of unilateral ureteral obstruction and the role of endothelin. *Kidney Int* 2000;58:242–50.
301. Reyes AA, Klahr S. Renal function after release of ureteral obstruction: role of endothelin, and the renal artery endothelium 1992;42:632-8.
302. Reyes AA, Lefkowitz J Pippin J, et al. EDRF role in renal function and blood pressure of normal rats and rats with obstructive uropathy. *Kidney Int* 1992;41:403–3.
303. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:861-75.
304. Sweeney P, Young LS, Fitzpatrick JM. An autoradiographic study of regional blood flow distribution in the rat kidney during ureteric obstruction the role of vasoactive compounds. *BJU Int* 2001;88:268-72.
305. Clausen G, Hope A. Intra-renal distribution of blood flow and glomerular filtration during chronic unilateral ureteral obstruction. *Acta Physiol Scand* 1977;100:22-32.
306. Siegel NJ, Feldman RA, Lytton B, et al. Renal cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. *Circ Res* 1977;40:379-84.
307. Wen JG, Frøkiaer J, Jørgensen TM, et al. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999;27:29-39.
308. Li C, Wang W, Kwon TH, et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Physiol* 2001;281:163–71.
309. Chevalier RL, Peach MJ. Hemodynamic effects of enalapril on neonatal chronic partial ureteral obstruction. *Kidney Int* 1985;28:891–8.
310. Foxall PJD, Bewley S, Neild GH, et al. Analysis of fetal and neonatal urine using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995;73:153–7.
311. Murer L, Addabbo F, Carosino M, et al. Selective decrease in urinary aquaporin 2 and increase in prostaglandin E2 excretion is associated with postobstructive polyuria in human congenital hydronephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2705–12.
312. Harris RH, Yarger WE. Renal function after release of unilateral ureteral obstruction in rats. *Am J Physiol* 1974;227:806-15.
313. Ibrahim A, Fahal AH. Recovery of radiologically functionless obstructed kidneys. *Br J Urol* 1984;56:113-5.
314. Chevalier RL, Forbes MS. Generation and evolution of atubular glomeruli in the progression of renal disorders. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:197–206.
315. Capelouto CC, Saltzman B. The pathophysiology of ureteral obstruction 1993;7:93-103.
316. Harris RH, Gill JM. Changes in glomerular filtration rate during complete ureteral obstruction in rats. *Kidney Int* 1981;19:603-8.
317. Fulop M, Brazeau P. Increased ureteral back pressure enhances renal tubular sodium reabsorption. *J Clin Invest* 1970;49:2315-23.
318. Nagle RB, Bulger RE. Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. II. Late morphologic changes. *Lab Invest* 1978;38:270-8.
319. Eskild-Jensen A, Jørgensen TM, Olsen LH, et al. Renal function may not be restored when using decreasing differential function as the criterion for surgery in unilateral hydronephrosis. *BJU Int* 2003;92:779–82.
320. Olsen L. Renal function in experimental chronic hydronephrosis. III: Glomerular and tubular functions in relation to renal pelvic volume. *Scand J Urol Nephrol* 1976;32:5-13.
321. Josephson S. Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats: III. Long-term effects on renal function. *J Urol* 1983;129:396–400.
322. Chevalier RL, Gomez RA, Jones CE, et al. Developmental determinants of recovery after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int* 1988;33:775-81.
323. Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J, et al. Intrarenal hemodynamics and ureteral pressure during ureteral obstruction. *Invest Urol* 1977;14:442-5.
324. Himmelstein SI, Coffman TM, Yarger WE, et al. Atrial natriuretic peptide-induced changes in renal prostacyclin production in ureteral obstruction. *Am J Physiol* 1990;258:281-6.
325. Klahr S, Ishidoya S, Morrissey J. Role of angiotensin II in the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1985;26:141.
326. Wesson LG. Compensatory growth and other growth responses of the kidney. *Nephron* 1989;51:149-84.
327. Cleper R. Mechanism of compensatory renal growth. *Ped Endocrin Rev* 2012;10:152-63.
328. Davidson AJ. Uncharted waters: nephrogenesis and renal regeneration in fish and mammals. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1435-43.
329. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT, et al. Unilateral ureteral obstruction in early development alters renal growth: dependence on the duration of obstruction. *J Urol* 1999;161:309–13.
330. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, et al. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral

- obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006;21:368-75.
331. Chevalier RL, Kim A, Thornhill BA, et al. Recovery following relief of unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat. *Kidney Int* 1999;55:793–807.
332. Taal MW, Brenner Bm. adaptation to nephron loss and mechanisms of progression in chronic kidney disease. In: Taal MW, Chertowe GM, Marsden PA. *The kidney*, Philadelphia: WB Saunders,2011;1919-71.
333. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, et al. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;15:791-800.
334. Gruenwald S, Tack I, Chauveau D, et al. Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney. *Ann Endocrinol* 2011;72:485-95.
335. Flyvbjerg A, Bennett WF, Rasch, et al. Compensatory renal growth in uninephrectomized adult mice is growth hormone dependent. *Kidney Int* 1999;56:2048-54.
336. Ristic-Cingel V, Flyvbjerg A, Crop SLS. The physiological and pathophysiological roles of the GH/IGF-axis in the kidney: lessons from experimental rodent models. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:418-30.
337. Haramati A, Lumpkin MD, Mulrone SE. Early increase in pulsatile growth hormone release after unilateral nephrectomy in adult mice. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1994;266:628-32.
338. Mulrone SE, Woda C, Johnson M, et al. Gender differences in renal growth and function after uninephrectomy in adults rats. *Kidney Int* 1999;56:944-53.
339. Shohat J, Davidowitz M, Erman A, et al. Serum and renal IGF-1 levels after uninephrectomy in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:167-73.
340. Fervenza FC, Tsao T, Hsu F, et al. Intrarenal insulin-like growth factor-1 axis after unilateral nephrectomy in rat. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:43-50.
341. Gronboek H, Nielsen B, Flyvbjerg A, et al. Effect of graded renal ablation on kidney and serum insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF binding proteins in rats: relation to compensatory renal growth. *Metabolism* 1997;46:29-35.
342. El Nahas AM, Le Carpentier JE, Bassett AH, et al. Compensatory renal growth: role of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:123-9
343. Landau D, Biada J, Chen Y, et al. A marked deficiency in circulating and renal IGF-I peptide does not inhibit compensatory renal enlargement in uninephrectomized mice. *Growth Horm IGF Res* 2011;21:279-84.
344. Haylor J, Hickling H, El Eter, et al. JB3, an IGF-I receptor antagonist inhibits early renal growth in diabetic and uninephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2027-35.
345. Fine LG, Norman J. Cellular events in renal hypertrophy. *Ann Rev Physiol* 1989;51:19-32.
346. Tsau Y-K, Tsal I-J, Chen Y-M. Transient reciprocal change of renal hepatocyte growth factor and transforming growth factor -b1 may relate to renal hypertrophy in rats with liver injury or unilateral nephrectomy. *Pediatr Res* 2006;59:494-9.
347. Liu B, Preisig PA. Compensatory renal hypertrophy is mediated by a cell cycle dependent mechanism. *Kidney Int* 2002;62:1650-8.
348. Chen JK, Chen J, Neilson EG, et al. Role of mammalian target of rapamycin signaling in compensatory renal hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1384-91.
349. Fingar DC, Salama S, Tsou C, et al. Mammalian cell size is controlled by mTOR and its down-stream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E. *Gene Dev* 2002;16:1472-87.
350. Sinuani I, Weissgarten J, Beberashvili I, et al. The cyclin kinase inhibitor p57kip2 regulates TGFb-induced compensatory tubular hypertrophy: effect of the immunomodulator AS101. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2328-38.
351. Nagasu H, Satoh M, Kuwabara A, et al. Overexpression of klotho protein modulates uninephrectomy-induced compensatory renal hypertrophy by suppressing IGF-I signals. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;407:39-43.
352. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774-7.
353. Misseri R, Rink RC, Meldrum DR, et al. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury. *J Surg Res* 2004;119:149-59.
354. Klahr S and Morrissey JJ. Angiotensin II and gene expression in the kidney. *Am J Kidney Dis* 1998;31:171–6.
355. Klahr S, Morrissey JJ. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:622–32.
356. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R, et al. The effect of ACE inhibitors on the expression of matrix genes and the role of p53 and p21 (WAF1) in experimental renal fibrosis. *Kidney Int* 1996;54:83-7.
357. Lehtonen JY, Horiuchi M, Daviet L, et al. Activation of the de novo biosynthesis of sphingolipids mediates angiotensin II type 2 receptor-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1999;274:1901–6.

358. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, et al. Increased NADH oxidase-mediated super-oxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999;99:2027–33.
359. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009–17.
360. Malik RK, Thornhill BA, Chang AY, et al. Apoptosis parallels ceramide content in the developing rat kidney. *Pediatr Nephrol* 2000;15:188–91.
361. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, et al. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy. *BioMed Research Int* 2014; IMPRESS.
362. Wolf G, Aberle S, Thaiss F, et al. TNF induces expression of the chemoattractant cytokine RANTES in cultured mouse mesangial cells. *Kidney Int* 1993;44:795–804.
363. Ortiz A, Bustos C, Alonso J et al. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of experimental and human glomerulonephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1995;24:53-77.
364. Mulligan MS, Johnson KJ, Todd RF, et al. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 1993;91:577–87.
365. Guo G, Morrissey J, McCracken R, et al. The role of TNFR1 and TNFR2 receptors in the interstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999;277:766–72.
366. Guo G, Morrissey J, McCracken R, et al. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor to the development of renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:777–85.
367. Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 in vivo. *Cell* 1998;93:1159-70.
368. Mirza A, Liu SL, Frizell E, et al. A role for tissue trans-glutaminase in hepatic injury and fibrogenesis, and its regulation by NF-kappaB. *Am J Physiol* 1997;272:281-8.
369. Schnaper HW, Hayashida T, Poncelet AC. It's a Smad world: Regulation of TGF-beta signaling in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1126-8.
370. Kuncio GS, Neilson EG, Haverty T. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 1991;39:550-6.
371. Alvarez RJ, Sun MJ, Haverty TP, et al. Biosynthetic and proliferative characteristics of tubulointerstitial fibroblasts probed with paracrine cytokines. *Kidney Int* 1992;41:14-23.
372. Humes HD, Cieslinski DA. Interaction between growth factors and retinoic acid in the induction of kidney tubulogenesis in tissue culture. *Exp Cell Res* 1992;201:8-15.
373. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Eng J Med* 1994;331:1286-92.
374. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2495-508.
375. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: Regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992;41:557-9.
376. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to trans-forming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2000;58:2301-13.
377. Vassalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest* 1991;88:1067-72.
378. Malyankar UM, Almeida M, Johnson RJ, et al. Osteopontin regulation in cultured rat renal epithelial cells. *Kidney Int* 1997;51:1766-73.
379. Sutaria PM, Ohebsalom M, McCaffrey TA, et al. Transforming growth factor beta receptor types I and II are expressed in renal tubules and are increased after chronic unilateral ureteral obstruction. *Life Sci* 1998;62:1965-72.
380. Esteban V, Lorenzo O, Ruperez M, et al. Angiotensin II, via AT1 and AT2 receptor and NF-kappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilatereal ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1514-29.
381. Chiou YY, Shieh CC, Cheng HL, et al. Intrinsic expression of Th2 cytokines in urothelium of congenital ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* 2005;67:638-46.
382. Tashiro K, Tamada S, Kuwabara N, et al. Attenuation of renal fibrosis by proteasome inhibition in rat obstructive nephropathy: possible role of nuclear factor kappaB. *Int J Med* 2003;12:587-92.
383. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341–50.
384. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT, et al. Renal cellular response to ureteral obstruction: role of maturation and Angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999;277:41-7.
385. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, et al. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006;69:137–43.
386. Gobé GC, Axelsen RA. The role of apoptosis in the development of renal cortical tubular atrophy associated with healed experimental renal papillary necrosis. *Pathology* 1991;23:213-23.
387. Radović N, Aralica G, Ljubanović DG, et al. Effect of unilateral ureteral obstruction and anti-angiotensin II

treatment on renal tubule cell apoptosis and interstitial fibrosis in rats. *Coll Antropol* 2014;38:583-8.

388. He P, Li D, Zhang B. Losartan attenuates renal interstitial fibrosis and tubular cell apoptosis in a rat model of obstructive nephropathy. *Mol Med Rep* 2014;10:638-44
389. Rampanelli E, Rouschop KM, Claessen N, et al. Opposite role of CD44-standard and CD44-variant-3 in tubular injury and development of renal fibrosis during chronic obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2014;86:558-69.
390. Alberti C. Congenital ureteropelvic junction obstruction: physiopathology, decoupling of tout court pelvic dilatation-obstruction semantic connection, biomarkers to predict renal damage evolution. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:213-9.
391. Chevalier RL, Goyal S, Kim A, et al. Renal tubulointerstitial injury from ureteral obstruction in the neonatal rat is attenuated by IGF-1. *Kidney Int* 2000;57:882-90.
392. Lieberthal W, Koh JS, Levine JS. Necrosis and apoptosis in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998;18:505-18.
393. Ogasawara J, Watanabe-Fukunaga R, Adachi M, et al. Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice. *Nature* 1993;364:806-9.
394. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995;70:1189-92.
395. Choi YJ, Mendoza L, Rha SJ, et al. Role of p53-dependent activation of caspases in chronic obstructive uropathy: evidence from p53 null mutant mice. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:983-92.
396. Truong LD, Choi YJ, Tsao CC, et al. Renal cell apoptosis in chronic obstructive uropathy: the roles of caspases. *Kidney Int* 2001;60:924-34.
397. Ito K, Chen J, El Chaar M, et al. Renal damage progresses despite improvement of renal function after relief of unilateral ureteral obstruction in adult rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:1283-93.
398. Thornhill BA, Burt LA, Chen C, et al. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* 2005;67:42-52.
399. Valles P, Pascual L, Manucha W, et al. Role of endogenous nitric oxide in unilateral ureteropelvic junction obstruction in children. *Kidney Int* 2003;63:1104-15.
400. Boubaker A, Prior JO, Meyrat B, et al. Unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: long-term followup after unilateral pyeloplasty. *J Urol* 2003;170:575-9.
401. Shokeir AA, El-Sherbiny MT, Gad HM, et al. Postnatal unilateral pelviureteral junction obstruction: impact of pyeloplasty and conservative management on renal function. *Urology* 2005;65:980-5.
402. Thornhill BA, Forbes MS, Marcinko ES, et al. Glomerulotubular disconnection in neonatal mice after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int* 2007;72:1103-12.
403. Chevalier RL. Pathophysiology of obstructive nephropathy in the newborn. *Semin Nephrol* 1998;18:585-93.
404. Fenghua W, Junjie S, Gaoyan D, et al. Does intervention in utero reserve the obstructed kidneys of fetal lambs? A histological, cytological, and molecular study. *Pediatr Res* 2009;66:145-8.
405. Butt MJ, Tarantal AF, Jimenez DF, et al. Collecting duct epithelial-mesenchymal transition in fetal urinary tract obstruction. *Kidney Int* 2007;72:936-44.
406. Roth KS, Carter WH, Chan JC. Obstructive nephropathy in children: long-term progression after relief of posterior urethral valve. *Pediatrics* 2001;107:1004-10.
407. Biard JM, Johnson MP, Carr MC, et al. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005;106:503-8.
408. Chan W, Krieg RJ, Ward K, et al. Progression after release of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001;16:238-44.
409. Inada Y, Terashita Z, Shibouta Y, et al. Acceleration of hypotension and development of stroke in the spontaneously hypertensive rat by unilateral ureteral obstruction. *Clin Exp Hypertens* 1980;2:139-52.
410. Polcari AJ, Huguenin CM, López-Huertas HL, et al. Cost analysis and clinical applicability of the Resonance metallic ureteral stent. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:11-5.
411. Moskovitz B, Halachmi S, Nativ O. A new self-expanding, large-caliber ureteral stent: results of a multicenter experience. *J Endourol* 2012;26:1523-7.
412. Wah TM, Irving HC, Cartledge J. Initial experience with the resonance metallic stent for antegrade ureteric stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:705-10.
413. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol* 1967;97:840-4.
414. Marmar JL. The management of ureteral obstruction with silicone rubber splint catheters. *J Urol* 1970;104:386-9.

415. Shander D. Removal of an embolized polyethylene catheter using a ureteral stone catheter. *Chest* 1970;57:348-9.
416. Popow J, Darewicz J, Gugala K. Effect of prolonged ureteral drainage with polyethylene catheters on histomorphological changes of the kidney and ureter. *Pol Przegl Chir* 1974;46:221-6.
417. Mitty HA, Dan SJ, Train JS. Antegrade ureteral stents: technical and catheter-related problems with polyethylene and polyurethane. *Radiology* 1987;165:439-43.
418. Marx M, Bettmann MA, Bridge S, et al. The effects of various indwelling ureteral catheter materials on the normal canine ureter. *J Urol* 1988;139:180-5.
419. Tunney MM, Keane PF, Jones DS, Gorman SP. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation. *Biomaterials* 1996;17:1541-6.
420. Tunney MM, Keane PF, Gorman SP. Assessment of urinary tract biomaterial encrustation using a modified Robbins device continuous flow model. *J Biomed Mater Res* 1997;38:87-93.
421. Keane D, de Jaegere P, Serruys PW. Structural design, clinical experience, and current indications of the coronary Wallstent. *Cardiol Clin* 1994;12:689-97.
422. Kitamura T, Zerwekh JE, Pak CY. Partial biochemical and physicochemical characterization of organic macromolecules in urine from patients with renal stones and control subjects. *Kidney Int* 1982;21:379-86.
423. Robertson WG. Factors affecting the precipitation of calcium phosphate in vitro. *Calcif Tissue Res* 1973;11:311-22.
424. Choong SK, Wood S, Whitfield HN. A model to quantify encrustation on ureteric stents, urethral catheters and polymers intended for urological use. *BJU Int* 2000;86:414-21.
425. Candela JV, Bellman GC. Ureteral stents: impact of diameter and composition on patient symptoms. *J Endourol* 1997;11:45-7.
426. Hildebrandt P, Sayyad M, Rzany A, et al. Prevention of surface encrustation of urological implants by coating with inhibitors. *Biomaterials* 2001;22:503-7.
427. Cauda F, Cauda V, Fiori C, et al. Heparin coating on ureteral Double J stents prevents encrustations: an in vivo case study. *J Endourol* 2008;22:465-72.
428. Tunney MM, Gorman SP. Evaluation of a poly(vinyl pyrrolidone)-coated biomaterial for urological use. *Biomaterials* 2002;23:4601-8.
429. Jones DS, Garvin CP, Dowling D, et al. Examination of surface properties and in vitro biological performance of amorphous diamond-like carbon-coated polyurethane. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006;78:230-6.
430. Bouzidi H, Traxer O, Doré B, et al. Characteristics of encrustation of ureteric stents in patients with urinary stones. *Prog Urol* 2008;18:230-7.
431. Rabinow BE, Ding YS, Qin C, et al. Biomaterials with permanent hydrophilic surfaces and low protein adsorption properties. *J Biomater Sci Polym Ed* 1994;6:91-109.
432. Santin M, Wassall MA, Ambrosio L, et al. Hydrothane(R) interactions with biological components: a comparison with Chronoflex(R). *J Appl Biomater Biomech* 2003;1:67-75.
433. Gorman SP, Garvin CP, Quigley F, et al. Design and validation of a dynamic flow model simulating encrustation of biomaterials in the urinary tract. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:461-8.
434. Gorman SP, Tunney MM, Keane PF, et al. Characterization and assessment of a novel poly(ethylene oxide)/polyurethane composite hydrogel (Aquavene) as a ureteral stent biomaterial. *J Biomed Mater Res* 1998;39:642-9.
435. Reid G. Adhesion of urogenital organisms to polymers and prosthetic devices. *Methods Enzymol* 1995;253:514-9.
436. Wollin TA, Tieszer C, Riddell JV, et al. Bacterial biofilm formation, encrustation, and antibiotic adsorption to ureteral stents indwelling in humans. *J Endourol* 1998;12:101-11.
437. Kumon H, Hashimoto H, Nishimura M, et al. Catheter-associated urinary tract infections: impact of catheter materials on their management. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:311-6.
438. Hendlin K, Dockendorf K, Horn C, et al. Ureteral stents: coil strength and durometer. *Urology* 2006;68:42-5.
439. Borin JF, Melamud O, Clayman RV. Initial experience with full-length metal stent to relieve malignant ureteral obstruction. *J Endourol* 2006;20:300-4.
440. Liatsikos E, Kallidonis P, Kyriazis I, et al. Ureteral obstruction: is the full metallic double-pigtail stent the way to go? *Eur Urol* 2010;57:480-6.
441. Cauda V, Fiori C, Cauda F. Ni-Cr-Co alloy ureteral stent: scanning electron microscopy and elemental analysis characterization after long-term indwelling. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010;94:501-7.
442. Orikasa S, Tsuji I, Siba T, et al. A new technique for transurethral insertion of a silicone rubber tube into an obstructed ureter. *J Urol* 1973;110:184-7.
443. Gibbons RP, Correa RJ, Cummings KB, et al. Experience with indwelling ureteral stent catheters. *J Urol* 1976;115:22-6.

444. Hepperlen TW, Mardis HK, Kammandel H. Self-retained internal ureteral stents: a new approach. *J Urol* 1978;119:731-4.
445. Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol* 1978;120:678-81.
446. Méndez-Probst CE, Razvi H, Denstedt JD. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. EEUU:Saunders Ed,2012; 177-91.
447. Culkin DJ, Zitman R, Bundrick WS, et al. Anatomic, functional, and pathologic changes from internal ureteral stent placement. *Urology* 1992;40:385-90.
448. el-Deen ME1, Khalaf I, Rahim FA. Effect of internal ureteral stenting of normal ureter on the upper urinary tract: an experimental study. *J Endourol* 1993;7:399-405.
449. Selmy GI, Hassouna MM, Bégin LR, et al. Long-term effects of ureteric stent after ureteric dilation. *J Urol* 1993;150:1984-9.
450. Morris CS, Nelson EN, D'Agostino R, et al. Treatment of acute aortorenal bypass graft thrombosis by means of primary stent placement and adjunctive thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:961-3.
451. Ryan PC, Lennon GM, McLean PA, et al. The effects of acute and chronic JJ stent placement on upper urinary tract motility and calculus transit. *Br J Urol* 1994;74:434-9.
452. Mosli HA, Farsi HM, al-Zimaity MF, et al. Vesicoureteral reflux in patients with double pigtail stents. *J Urol* 1991;146:966-9.
453. Natalin RA, Hruby GW, Okhunov Z, et al. Pilot study evaluating ureteric physiological changes with a novel 'ribbon stent' design using electromyographic and giant magnetoresistive sensors. *BJU Int* 2009;103:1128-31.
454. Patel U, Kellett MJ. Ureteric drainage and peristalsis after stenting studied using colour Doppler ultrasound. *Br J Urol* 1996;77:530-5.
455. Kim AC, Lykkeskov-Andersen H. Impact on ureteral peristalsis in a stented ureter. An experimental study in the pig. *Urol Res* 2002;30:213-218.
456. Soria F, Delgado MI, Sánchez FM, et al. Effectiveness of three-dimensional fluoroscopy in percutaneous nephrostomy: an animal model study. *Urology* 2009;73:649-54.
457. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol* 2004;172:592-5.
458. Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *J Urol* 2005;174:2125-8.
459. Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, et al. Outcome of palliative urinary diversion in the treatment of advanced malignancies. *Cancer* 1999;85:998-1003.
460. Modi AP, Ritch CR, Arend D, et al. Multicenter experience with metallic ureteral stents for malignant and chronic benign ureteral obstruction. *J Endourol* 2010;24:1189-93.
461. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *J Urol* 1989;142:277-9.
462. Sountoulides P, Kaplan A, Kaufmann OG, et al. Current status of metal stents for managing malignant ureteric obstruction. *BJU Int* 2010;105:1066-72.
463. Joshi H. Re: Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. *J Endourol*. 2012;26:924-6.
464. Vega Vega A, García Alonso D, García Alonso CJ. Characterization of urinary tract symptoms and quality of life in patients with double-pig-tailed ureteral stents. *Actas Urol Esp* 2007;31:738-42.
465. Joshi HB, Stainthorpe A, Keeley FX Jr, et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of quality of life to aid outcome analysis. *J Endourol* 2001;15:151-4.
466. el-Faqih SR, Shamsuddin AB, Chakrabarti A, et al. Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times. *J Urol* 1991;146:1487-91.
467. Bader MJ, Zilinberg K, Weidlich P, et al. Encrustation of urologic double pigtail catheters-an ex vivo optical coherence tomography (OCT) study. *Lasers Med Sci* 2013;28:919-24.
468. Kawahara T, Ito H, Terao H, et al. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times. *J Endourol* 2012;26:178-82.
469. Monga M, Klein E, Castañeda-Zúñiga WR, et al. The forgotten indwelling ureteral stent: a urological dilemma. *J Urol* 1995;153:1817-9.
470. Witjes JA. Breakage of a silicone double pigtail ureteral stent as a long-term complication. *J Urol* 1993;150:1898-9.
471. Damiano R, Oliva A, Esposito C, et al. Early and late complications of double pigtail ureteral stent. *Urol Int* 2002;69:136-40.
472. Ilker Y, Türkeri L, Dillioğlugil O, et al. Spontaneous fracture of indwelling ureteral stents in patients treated with extracorporeal shock wave lithotripsy: two case reports. *Int Urol Nephrol* 1996;28:15-9.
473. Niu JR, Ji ZG, Rong S, et al. Ureteral stent fragmentation:a case report and review of literature. *Chin Med Sci J* 2013;28:124-6.

474. Nikkhou K, Kaimakliotis HZ, Singh D. Fractured retained ureteral stent in a patient lost to follow-up. *J Endourol* 2011;25:1829-30.
475. Rabani SM. Combined percutaneous and transurethral lithotripsy for forgotten ureteral stents with giant encrustation. *Nephrourol Mon* 2012;4:633-5.
476. Sancaktutar AA, Söylemez H, Bozkurt Y, et al. Treatment of forgotten ureteral stents: how much does it really cost? A cost-effectiveness study in 27 patients. *Urol Res* 2012;40:317-25.
477. Lai D, He Y, Dai Y, et al. A long-forgotten indwelling single-J stent in a transplant kidney. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24:152-4.
478. Divakaruni N, Palmer CJ, Tek P, et al. Forgotten ureteral stents: who's at risk? *J Endourol* 2013;27:1051-4.
479. Uygun I. Combined percutaneous and transurethral lithotripsy for forgotten ureteral stents with giant encrustation. *Nephrourol Mon* 2013;5:847-8.
480. Agarwal MM, Singh SK, Mandal AK, et al. Endourologic management of forgotten encrusted ureteral stents: can ureteroscopic lithotripsy be avoided? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19:72-7.
481. Tschada RK, Henkel TO, Jünemann KP, et al. Spiral-reinforced ureteral stent: an alternative for internal urinary diversion. *J Endourol* 1994;8:119-23.
482. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Metal stents for the management of malignant ureteral obstruction. *J Endourol* 2008;22:2099-107.
483. Christman MS, L'Esperance JO, Choe CH, et al. Analysis of ureteric stent kinking forces: the role of curvature in stent failure. *BJU Int.* 2010;105:866-9.
484. Liatsikos EN, Kallidonis P, Kyriazis I, et al. Metallic double pigtail ureteral stent usage during extracorporeal shock wave lithotripsy in the swine model: is there any effect on the ureter? *J Endourol* 2009;23:685-91.
485. Gayed BA, Mally AD, Riley J, et al. Resonance metallic stents do not effectively relieve extrinsic ureteral compression in pediatric patients. *J Endourol* 2013;27:154-7.
486. Nagele U, Kuczyk MA, Horstmann M, et al. Initial clinical experience with full-length metal ureteral stents for obstructive ureteral stenosis. *World J Urol* 2008;26:257-62.
487. Wang HJ, Lee TY, Luo HL, et al. Application of resonance metallic stents for ureteral obstruction. *BJU Int* 2011;108:428-32.
488. Li CC, Li JR, Huang LH, et al. Metallic stent in the treatment of ureteral obstruction: experience of single institute. *J Chin Med Assoc* 2011;74:460-3.
489. Benson AD, Taylor ER, Schwartz BF. Metal ureteral stent for benign and malignant ureteral obstruction. *J Urol* 2011;185:2217-22.
490. Brown JA, Powell CL, Carlson KR. Metallic full-length ureteral stents: does urinary tract infection cause obstruction? *ScientificWorldJournal* 2010;10:1566-73.
491. Abbasi A, Wyre HW, Ogan K. Use of full-length metallic stents in malignant ureteral obstruction. *J Endourol* 2013;27:640-5.
492. Kadlec AO, Ellimoottil CS, Greco KA, et al. Five-year experience with metallic stents for chronic ureteral obstruction. *J Urol* 2013;190:937-41.
493. Hendlin K, Korman E, Monga M. New metallic ureteral stents: improved tensile strength and resistance to extrinsic compression. *J Endourol* 2012;26:271-4.
494. Taylor ER, Benson AD, Schwartz BF. Cost analysis of metallic ureteral stents with 12 months of follow-up. *J Endourol* 2012;26:917-21.
495. López-Huertas HL, Polcari AJ, Acosta-Miranda A, et al. Metallic ureteral stents: a cost-effective method of managing benign upper tract obstruction. *J Endourol* 2010;24:483-5.
496. Adam A, Chetty N, Roddie M, et al. Self-expandable stainless steel endoprostheses for treatment of malignant bile duct obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:321-5.
497. Al-Aown A, Kyriazis I, Kallidonis P, et al. Ureteral stents: new ideas, new designs. *Ther Adv Urol* 2010;2:85-92.
498. Pauer W, Lugmayr H. Metallic Wallstents: a new therapy for extrinsic ureteral obstruction. *J Urol* 1992;148:281-4.
499. Pauer W, Kerbl K. Self-expanding permanent endoluminal stents in the ureter: technical considerations. *Tech Urol* 1995;1:67-71.
500. Lugmayr H, Pauer W. Wall stents for treatment of malignant ureteral obstruction. *Aktuelle Radiol* 1994;4:146-8.
501. Lugmayr H, Pauer W. Self-expanding metal stents for palliative treatment of malignant ureteral obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1091-4.
502. Milroy EJ, Chapple C, Eldin A, et al. A new treatment for urethral strictures: a permanently implanted urethral stent. *J Urol* 1989;141:1120-2.
503. Pauer W. Self-expanding permanent endoluminal stents (SPES) in therapy of benign ureteral obstruction. 6 years personal experience and review of the literature. *Urologe A* 2002;41:267-72.
504. Lugmayr HF, Pauer W. Wallstents for the treatment of extrinsic malignant ureteral obstruction. Midterm results. *Radiology* 1996;198:105-8.
505. Barbalias GA, Liatsikos EN, Kalogeropoulou C, et al. Externally coated ureteral metallic stents: an

- unfavorable clinical experience. *Eur Urol* 2002;42:276-80.
506. Trueba Arguiñarena FJ, Fernández del Busto E. Self-expanding polytetrafluoroethylene covered nitinol stents for the treatment of ureteral stenosis: preliminary report. *J Urol* 2004;172:620-3.
507. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Kagadis GC, et al. Application of paclitaxel-eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. *Eur Urol* 2007;51:217-23.
508. Flueckiger F, Lammer J, Klein GE, et al. Malignant ureteral obstruction: preliminary results of treatment with metallic self-expandable stents. *Radiology* 1993;186:169-73.
509. Reinberg Y, Ferral H, Gonzalez R, et al. Intraureteral metallic self-expanding endoprosthesis (Wallstent) in the treatment of difficult ureteral strictures. *J Urol* 1994;151:1619-22.
510. Kallidonis PS, Georgiopoulos IS, Kyriazis ID, et al. Drug-eluting metallic stents in urology. *Indian J Urol* 2014;30:8-12.
511. Liatsikos EN, Kagadis GC, Karnabatidis D, et al. Application of self-expandable metal stents for ureteroileal anastomotic strictures: long-term results. *J Urol* 2007;178:169-73.
512. Yachia D. Metal ureteral stents in chronic obstructions. *Indian J Urol* 2011;27:307-9.
513. Wright KC, Dobben RL, Magal C, et al. Occlusive effect of metallic stents on canine ureters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1993;16:230-4.
514. vanSonnenberg E, D'Agostino HB, O'Laoide R, et al. Malignant ureteral obstruction: treatment with metal stents--technique, results, and observations with percutaneous intraluminal US. *Radiology* 1994;191:765-8.
515. Kallidonis P, Kagadis GC, Kitrou P, et al. Optical coherence tomography provides images similar to histology and allows the performance of extensive measurements of drug-eluting metal stents in animal ureters. *Lasers Med Sci* 2014; Inpress.
516. Leveillee RJ, Pinchuk L, Wilson GJ, et al. A new self-expanding lined stent-graft in the dog ureter: radiological, gross, histopathological and scanning electron microscopic findings. *J Urol* 1998;160:1877-82.
517. Tekin MI, AYTEKIN C, Aygün C, et al. Covered metallic ureteral stent in the management of malignant ureteral obstruction: preliminary results. *Urology* 2001;58:919-23.
518. Mearini L, Rosis P, Zucchi A, et al. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of vascular abnormalities associated with ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2003;17:745-50.
519. Pernès JM, Auguste MA, Hovasse D, et al. Long iliac stenosis: initial clinical experience with the Cragg endoluminal graft. *Radiology* 1995;196:67-71.
520. Woody JD, Nishanian G, Kopchok GE, et al. Healing response of normal canine aorta and iliac artery to a nitinol stent encapsulated in carbon-lined ePTFE. *J Endovasc Ther* 2001;8:274-81.
521. Palmaz JC, Tio FO, Laborde JC, et al. Use of stents covered with polytetrafluoroethylene in experimental abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:879-85.
522. Dorffner R, Winkelbauer F, Kettenbach J, et al. Successful exclusion of a large femoropopliteal aneurysm with a covered nitinol stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:117-9.
523. Dorros G, Joseph G. Closure of a popliteal arteriovenous fistula using an autologous vein-covered Palmaz stent. *J Endovasc Surg* 1995;2:177-81.
524. Miyata T, Ohara N, Shigematsu H, et al. Endovascular stent graft repair of aortopulmonary fistula. *J Vasc Surg* 1999;29:557-60.
525. Shim CS, Lee YH, Cho YD, et al. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 1998;30:345-50.
526. Kanasaki S, Furukawa A, Kane T, et al. Polyurethane-covered Nitinol Strecker stents as primary palliative treatment of malignant biliary obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:114-20.
527. Liatsikos EN, Siablis D, Kalogeropoulou C, et al. Coated v noncoated ureteral metal stents: an experimental model. *J Endourol* 2001;15:747-51.
528. Chung KJ, Park BH, Park B, et al. Efficacy and safety of a novel, double-layered, coated, self-expandable metallic mesh stent (Uventa™) in malignant ureteral obstructions. *J Endourol* 2013;27:930-5.
529. Chung HH, Lee SH, Cho SB, et al. Comparison of a new polytetrafluoroethylene-covered metallic stent to a noncovered stent in canine ureters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:619-28.
530. Poulsen AL, Schou J, Ovesen H, et al. Memokath: a second generation of intraprostatic spirals. *Br J Urol* 1993;72:331-4.
531. Papadopoulos GI, Middela S, Srirangam SJ, et al. Use of Memokath 051 metallic stent in the management of ureteral strictures: a single-center experience. *Urol Int* 2010;84:286-91.
532. Kulkarni RP, Bellamy EA. A new thermo-expandable shape-memory nickel-titanium alloy stent for the management of ureteric strictures. *BJU Int* 1999;83:755-9.
533. Kulkarni R. Metallic ureteric stents: the current situation. *BJU Int* 2003;92:188-9.

534. Kulkarni R, Bellamy E. Nickel-titanium shape memory alloy Memokath 051 ureteral stent for managing long-term ureteral obstruction: 4-year experience. *J Urol* 2001;166:1750-4.
535. Zeljko M, Markovic B, Mladenovic A, et al. Balloon dilatation and insertion of temporary coated stents using a retrograde approach in patients with irreversible strictures of the distal ureter. *Jpn J Radiol* 2010;28:695-9.
536. Kim KS, Choi S, Choi YS, et al. Comparison of efficacy and safety between a segmental thermo-expandable metal alloy spiral stent (Memokath 051) and a self-expandable covered metallic stent (UVENTA) in the management of ureteral obstructions. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24:550-5.
537. Chung HH, Kim MD, Won JY, et al. Multicenter experience of the newly designed covered metallic ureteral stent for malignant ureteral occlusion: comparison with double J stent insertion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:463-70.
538. Zaman F, Poullis C, Bach C, et al. Use of a segmental thermoexpandable metal alloy stent in the management of malignant ureteric obstruction: a single centre experience in the UK. *Urol Int* 2011;87:405-10.
539. Wakui M, Takeuchi S, Isioka J, et al. Metallic stents for malignant and benign ureteric obstruction. *BJU Int* 2000;85:227-32.
540. Kim JH, Song K, Jo MK, et al. Palliative care of malignant ureteral obstruction with polytetrafluoroethylene membrane-covered self-expandable metallic stents: initial experience. *Korean J Urol* 2012;53:625-31.
541. Goldsmith ZG, Wang AJ, Bañez LL, et al. Outcomes of metallic stents for malignant ureteral obstruction. *J Urol* 2012;188:851-5.
542. González LL, Borda AP, González ER, et al. Decision analysis for economic evaluation of the management of chronic obstructive uropathy. *Arch Esp Urol* 2011;64:875-81.
543. Agrawal S, Brown CT, Bellamy EA, et al. The thermo-expandable metallic ureteric stent: an 11-year follow-up. *BJU Int* 2009;103:372-6.
544. Barbalias GA, Siablis D, Liatsikos EN, et al. Metal stents: a new treatment of malignant ureteral obstruction. *J Urol* 1997;158:54-8.
545. Arya M, Mostafid H, Patel HR, et al. The self-expanding metallic ureteric stent in the long-term management of benign ureteric strictures. *BJU Int* 2001;88:339-42.
546. Klarskov P, Nordling J, Nielsen JB. Experience with Memokath 051 ureteral stent. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:169-72.
547. Bourdounis A, Kachrilas S, Kapoor S, et al. The use of a thermoexpandable metal alloy stent in the minimally invasive management of retroperitoneal fibrosis: a single center experience from the United Kingdom. *J Endourol*. 2014;28:96-9.
548. Barbalias GA, Nikiforidis G, Vassilakos P, et al. Obstructive uropathy versus nephropathy: compartmental analysis in radioisotopic renography as a new methodology. *Urol Res* 1999;27:462-9.
549. Burgos FJ, Gómez V, Carrera C, et al. Tratamiento de la obstrucción ureteral con prótesis metálicas autoexpandibles. *Arch Esp Urol* 1999;52:363-9.
550. Nishino S, Goya N, Ishikawa N, et al. An experimental study of self-expanding ureteric metallic stents: macroscopic and microscopic changes in the canine ureter. *BJU Int* 2002;90:730-5.
551. Pauer W, Eckerstorfer GM. Use of self-expanding permanent endoluminal stents for benign ureteral strictures: mid-term results. *J Urol* 1999;162:319-22.
552. Thijssen AM, Millward SF, Mai KT. Ureteral response to the placement of metallic stents: an animal model. *J Urol* 1994;151:268-70.
553. Millward SF, Thijssen AM, Marriner JR, et al. Effect of a metallic balloon-expanded stent on normal rabbit ureter. *J Vasc Interv Radiol* 1991;2:557-60.
554. Hekimoğlu B, Men S, Pinar A, et al. Urothelial hyperplasia complicating use of metal stents in malignant ureteral obstruction. *Eur Radiol* 1996;6:675-81.
555. Masood J, Papatsoris A, Buchholz N. Dual expansion nickel-titanium alloy metal ureteric stent: novel use of a metallic stent to bridge the ureter in the minimally invasive management of complex ureteric and pelviureteric junction strictures. *Urol Int* 2010;84:477-8.
556. Papatsoris AG, Buchholz N. A novel thermo-expandable ureteral metal stent for the minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol* 2010;24:487-91.
557. Kachroo N, Simpson AD. A novel approach for removing an intra-renal migrated Memokath™ stent. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:866-8.
558. Bach C, Kabir M, Goyal A, et al. A self-expanding thermo-labile nitinol stent as minimally invasive treatment alternative for ureteric strictures in renal transplant patients. *J Endourol* 2013; Inpress.
559. Bach C, Kabir MN, Goyal A, et al. A self-expanding thermolabile nitinol stent as a minimally invasive treatment alternative for ureteral strictures in renal transplant patients. *J Endourol* 2013;27:1543-5.
560. Azizi A, Pasticier G, Bénard A, et al. Tolerance and effectiveness of Memokath® 051 ureteral stents : a

- prospective 3year follow-up study. *Prog Urol* 2012;22:266-72.
561. Song Y, Li M, Na YQ. Shape-memory alloy net-like stent for the management of ureteral stricture: a long-term follow-up report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:2992-4.
562. Protzel C, Dahm JB, Klebingat KJ. High frequency rotablation as a new therapeutic procedure for obstructed metallic ureter stents. *J Urol* 2001;166:1399-400.
563. Ng KL, Nawawi O, Lim BK, et al. Antegrade repositioning of Memokath stent in malignant ureteroileal anastomotic stricture. *Asian J Surg* 2013; Inpress
564. Burgos FJ, Bueno G, González R, et al. Endourologic implants to treat complex ureteral stenosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:2427-9.
565. Soria F, Rioja LÁ, Morcillo E, et al. New combined approach in metallic ureteral stenting to avoid urothelial hyperplasia: study in swine model. *J Urol* 2011;185:1939-45.
566. Soria F, Morcillo E, Pamplona M, et al. Evaluation in an animal model of a hybrid covered metallic ureteral stent: a new design. *Urology* 2013;81:458-63.
567. Morcillo E, Sánchez-Margallo FM, Usón J, et al. Beneficial effects of preventive double-j stent placement in ureteral obstruction treatment with metal stents. A comparative animal model study. *CVIR*; Under Review.
568. Doyban DC, Bulger RE. Morphology of the minipig kidney. *J Electron Microscop Tech* 1988;9:213-34.
569. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Ped Radiol* 1993;23:478-80.
570. Timberlake MD, Herndon A. Mild to moderate postnatal hydronephrosis—grading systems and management. *Nat Rev Urol* 2013;10:649-56.
571. Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Br Med J* 1984;289:5-7.
572. Soria F, Delgado MI, Rioja LA, et al. Reliability and validity of endoluminal sonography in a porcine model of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol* 2008;22:133-8.
573. Russell WMS, Burch RL, Hume CW. The principles of humane experimental technique. London: Methuen and Co. Ltd; 1959.
574. Flecknell P. Replacement, reduction and refinement. *Mainzer Vortragskolloquium* 1969;19:73-8.
575. Burgos FJ, Pascual J, Marcen R, et al. Self-expanding metallic ureteral stents for treatment of ureteral stenosis after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3828-9.
576. Soria F, Rioja LA, Blas M, et al. Evaluation of the duration of ureteral stenting following endopyelotomy: Animal study. *Int J Urol* 2006;13:1333-8.
577. Anidjar M, Meria P, Cochand-Priollet B, et al. Evaluation of optimal stent size after antegrade endopyelotomy: an experimental study in the porcine model. *Eur Urol* 1997;32:245-52.
578. Pearle MS. Use of ureteral stents after endopyelotomy. *J Endourol* 1996;10:169-76.
579. Davis DM, Strong GH, Drake WM. Intubated ureterotomy; experimental work and clinical results. *J Urol* 1948;59:851-62.
580. Moon YT, Kerbl K, Pearle MS, et al. Evaluation of optimal stent size after endourologic incision of ureteral strictures. *J Endourol* 1995;9:15-22.
581. Kerbl K, Chandhoke PS, Figenshau RS, et al. Effect of stent duration on ureteral healing following endoureterotomy in an animal model. *J Urol* 1993;150:1302-5.
582. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Awadi KA, et al. Factors predisposing to urinary tract infection after J ureteral stent insertion. *J Urol* 2002;167:1334-7.
583. AVMA Panel of Euthanasia. American Veterinary Medical Association. 2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. *JAVMA* 2001;218:680-681.
584. Richter F, Irwin RJ, Watson RA, et al. Endourologic management of malignant ureteral strictures. *J Endourol* 2000;14:583-7.
585. Khan F, Ahmed K, Lee N, et al. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol* 2014; In Press.
586. Parente A, Angulo JM, Romero RM, et al. Medium-term results of the endourological management with balloon dilatation of the ureteropelvic junction stenosis in infants. *Actas Urol Esp* 2009;33:422-8.
587. Lojanapiwat B, Soonthonpun S, Wudhikarn S. Endoscopic treatment of benign ureteral strictures. *Asian J Surg* 2002;25:130-3.
588. Hafez KS, Wolf JS Jr. Update on minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol* 2003;17:453-64.
589. Kachrilas S, Bourdoumis A, Karaolides T, et al. Current status of minimally invasive endoscopic management of ureteric strictures. *Ther Adv Urol* 2013;5:354-65.
590. Laven BA, O'Connor RC, Steinberg GD, et al. Long-term results of antegrade endoureterotomy using

- the holmium laser in patients with ureterointestinal strictures. *Urology* 2001;58:924-9.
591. Emiliani E, Breda A. Laser endoureterotomy and endopyelotomy: an update. *World J Urol* 2014; In Press.
592. Hibi H, Ohori T, Taki T, et al. Long-term results of endoureterotomy using a holmium laser. *Int J Urol* 2007;14:872-4.
593. Samarasekera D, Chew BH. Endopyelotomy still has an important role in the management of ureteropelvic junction obstruction. *Can Urol Assoc J* 2011;5:134-6.
594. Yong D, Albala DM. Endopyelotomy in the age of laparoscopic and robotic-assisted pyeloplasty. *Curr Urol Rep* 2010;11:74-9.
595. Yanke BV, Lallas CD, Pagnani C, et al. The minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction: a review of our experience during the last decade. *J Urol* 2008;180:1397-402.
596. Autorino R, Zargar H, Kaouk JH. Robotic-assisted laparoscopic surgery: recent advances in urology. *Fertil Steril* 2014;102:939-49.
597. Rassweiler J, Pini G, Gözen AS, et al. Role of laparoscopy in reconstructive surgery. *Curr Opin Urol* 2010;20:471-82.
598. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol* 2014;6:115-24.
599. Traxel EJ, Minevich EA, Noh PH. A review: the application of minimally invasive surgery to pediatric urology: upper urinary tract procedures. *Urology* 2010;76:122-33.
600. Matlaga BR, Shah OD, Singh D, et al. Ureterocalicostomy: a contemporary experience. *Urology* 2005;65:42-4.
601. Knight RB, Hudak SJ, Morey AF. Strategies for open reconstruction of upper ureteral strictures. *Urol Clin North Am* 2013;40:351-61.
602. Slagt IK, Klop KW, Ijzermans JN, et al. Intravesical versus extravesical ureteroneocystostomy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012 27;94:1179-84.
603. Sahai A, Symes AJ, Challacombe BJ, et al. Laparoscopic ureteroneocystostomy for benign lower ureteric stricture: case study and literature review. *Int J Clin Pract* 2005;147:115-7.
604. Turner RD, Goodwin WE. Experiments with intussuscepted ileal valve in ureteral substitution. *J Urol* 1959;81:526-9.
605. Dahl D, McDougal WS. Use of intestinal segments in urinary diversion. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. EEUU:Saunders Ed,2012;2411-49.
606. Komiakov BK, Ochelenko VA. Intestinoplasty of ureters. *Urologiia* 2014;2:84-9.
607. Verduyck FJ. Long-term results of ileum interposition for ureteral obstruction. *Eur Urol* 2002;42:181-7.
608. Waldner M. Ileal ureteral substitution in reconstructive urological surgery: is an antireflux procedure necessary? *J Urol* 1999;162:323-6.
609. Pope J. Ureteral replacement with reconfigured colon substitute. *J Urol* 1996;155:1693-5.
610. Ubrig B. Reconstruction of ureter with transverse retubularized colon segments. *J Urol* 2001;166:973-6.
611. Muraishi O. Gastroureteroplasty in a woman with bilateral ureteric strictures after pelvic radiotherapy. *BJU* 1999;84:883-4.
612. Richter F. The Appendix as right ureteral substitute in children. *J Endourol* 2000;163:1908-12.
613. Llorente C, de la Morena JM. Sustitución ureteral con intestino. In: Jiménez JF, Rioja LA. *Tratado de urología*. Spain: Prous Science Ed,2006;2645-50.
614. Navio S. Infección y derivaciones intestinales. *Patol. urológica infecciosa*. Aula médica. Barcelona 1999;385-89.
615. Nakada SY. Subcutaneous urinary diversion utilizing a nephrovesical stent: a superior alternative to long-term external drainage. *Urology* 1995;45:538-41.
616. Desgrandchamps F. Subcutaneous urinary diversions for palliative treatment of pelvic malignancies. *J Urol* 1995;154:367-70.
617. Sabanegh ES. Long-segment ureteral replacement with e-PTFE grafts. *Urology* 1996;48:312-6.
618. Lloyd SN. The detour extra-anatomic stent-a permanent solution for benign and malignant ureteric obstruction? *Eur Urol* 2007;52:193-8.
619. Rapp DE, Orvieto MA, Lyon MB, et al. Case report: Urothelial hyperplasia causing recurrent obstruction after ureteral metal stent placement in treatment of ureteroenteric anastomotic stricture. *J Endourol* 2006;20:910-2.
620. Lang EK, Irwin RJ, Lopez-Martinez RA, et al. Placement of metallic stents in ureters obstructed by carcinoma of the cervix to maintain renal function in patients undergoing long-term chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1595-9.
621. Barbalias GA, Liatsikos EN, Karnabatidis D, et al. Ureteroileal anastomotic strictures: an innovative approach with metallic stents. *J Urol* 1998;160:1270-3.
622. Cussenot O, Bassi S, Desgrandchamps F, et al. Outcomes of non-self-expandable metal prostheses in strictured human ureter: suggestions for future developments. *J Endourol*. 1993;7:205-9.
623. Pauer W, Lugmayr H. Self-expanding permanent endoluminal stents in the ureter. 5 years results and critical evaluation. *Urology A* 1996;35:485-9.

624. Desgrandchamps F, Tuchschnid Y, Cochand-Priollet B, et al. Experimental study of Wallstent self-expandable metal stent in ureteral implantation. *J Endourol* 1995;9:477-81.
625. Trinchieri A, Montanari E, Ceresoli A, et al. Permanent stenting in the treatment of ureteral strictures. *Ann Urol* 1999;33:186-91.
626. López-Martínez RA, Singireddy S, Lang EK. The use of metallic stents to bypass ureteral strictures secondary to metastatic prostate cancer: experience with 8 patients. *J Urol* 1997;158:50-3.
627. Ponsky LE, Strem SB. Retrograde endopyelotomy: a comparative study of hot-wire balloon and ureteroscopic laser. *J Endourol* 2006;20:823-6.
628. Kinn AC, Lykkeskov-Andersen H. Impact on ureteral peristalsis in a stented ureter. An experimental study in the pig. *Urol Res* 2002;30:213-8.
629. Krebs A, Deane LA, Borin JF, et al. The 'buoy' stent: evaluation of a prototype indwelling ureteric stent in a porcine model. *BJU Int* 2009;104:88-92.
630. Lang EK, Winer AG, Abbey-Mensah G, et al. Long-term results of metallic stents for malignant ureteral obstruction in advanced cervical carcinoma. *J Endourol* 2013;27:646-51.
631. Yachia D. Recent advances in ureteral stents. *Curr Opin Urol* 2008;18:241-6.
632. Al Aown A, Iason K, Panagiotis K, et al. Clinical experience with ureteral metal stents. *Indian J Urol* 2010;26:474-9.
633. VanderBrink BA, Cary C, Cain MP. Kidney internal splint/stent (KISS) catheter revisited for pediatric pyeloplasty. *Urology* 2009;74:894-6.
634. Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, et al. The future of drug-eluting stents. *Pharmacol Res* 2008;57:480-6.
635. Stone GW, Moses JW, Ellis S, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
636. Kallidonis P, Kitrou P, Karnabatidis D, et al. Evaluation of zotarolimus-eluting metal stent in animal ureters. *J Endourol* 2011;25:1661-7.
637. Antimisiaris SG, Siablis D, Liatsikos E, et al. Liposome-coated metal stents: an in vitro evaluation of controlled-release modality in the ureter. *J Endourol* 2000;14:743-7.
638. Shaikh M, Kichenadasse G, Choudhury NR, et al. Non-vascular drug eluting stents as localized controlled drug delivery platform.: Preclinical and clinical experience. *J Control Release* 2013;172:105-17.
639. Amiel GE, Yoo JJ, Kim BS, et al. Tissue engineered stents created from chondrocytes. *J Urol* 2001;165:2091-5.
640. Geutjes P, Roelofs L, Hoogenkamp H, et al. Tissue engineered tubular construct for urinary diversion in a preclinical porcine model. *J Urol* 2012;188:653-60.
641. Xu Y, Fu W, Li G, et al. Autologous urothelial cells transplantation onto a prefabricated capsular stent for tissue engineered ureteral reconstruction. *J Mater Sci Mater Med* 2012;23:1119-28.
642. Yongde X, Weijun F, Gang L, et al. Autologous urothelial cells transplantation onto a prefabricated capsular stent for tissue engineered ureteral reconstruction. *J Mater Sci: Mater Med* 2012;23:1119-28.
643. Lock JY, Wyatt E, Upadhyayula S, et al. Degradation and antibacterial properties of magnesium alloys in artificial urine for potential resorbable ureteral stent applications. *J Biomed Mater Res A* 2014;102:781-92.
644. Herrero JA, Lezana A, Gallego J, et al. Self-expanding metallic stent in the treatment of ureteral obstruction after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:887-9.
645. Egea Camacho J, Trueba Arguiñarena J, Fernández Domínguez L, et al. Self-expanding metallic endoprosthesis in the treatment of recurrent ureteral stenosis. *Arch Esp Urol* 1998;51:258-63.
646. Tay YK, Donnellan S, Spernat D. Urinary incontinence is a rare complication of Memokath® ureteric stent insertion. *Urol J* 2014;11:1353-5.
647. Andreoni CR, Lin HK, Olweny E, et al. Comprehensive evaluation of ureteral healing after electrosurgical endopyelotomy in a porcine model: original report and review of the literature. *J Urol* 2004;171:859-69.
648. Moulinier F, Desgrandchamps F, Daudon M, et al. Comparison of biomaterial urinary encrustation in human implantation and in three experimental models. *Br J Urol* 1997;80:302.
649. Birder LA, de Groat VC. Mechanism of disease involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:46-54.
650. Davis CP, Cohen MS, Gruber MB, et al. Urothelial hyperplasia and neoplasia: a response to chronic urinary tract infections in rats. *J Urol* 1984;132:1025-32.

