

UNIVERSIDAD



DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN EXPERIMENTAL
DE UN INNOVADOR DISEÑO DE CATÉTER URETERAL
BIODEGRADABLE, RECUBIERTO Y ANTIRREFLUJO**

JULIA ESTÍBALIZ DE LA CRUZ CONTY

Programa de Doctorado en Salud Pública y Animal

2021



TESIS DOCTORAL

**Evaluación experimental de un innovador diseño de catéter ureteral
biodegradable, recubierto y antirreflujo**

JULIA ESTÍBALIZ DE LA CRUZ CONTY

Programa de Doctorado en Salud Pública y Animal
Universidad de Extremadura

Conformidad de los directores:

Fdo. Dr. D. Federico Soria Gálvez

Fdo. Dr. D. Francisco Miguel Sánchez Margallo.

Fdo. Dra. Dña. Esther Morcillo Martín



Esta tesis doctoral ha sido financiada parcialmente a través de la ayuda PD16065 para la financiación de contratos predoctorales y de la ayuda GR18199 a Grupos de Investigación Catalogados, ambas de la Consejería de Economía e Infraestructuras de la Junta de Extremadura/FSE y FEDER.

Los estudios presentados en el presente proyecto de tesis han sido financiados por el Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto "PI13/02417", cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa". Su realización se ha llevado a cabo en las Unidades U24-Medical Imaging, U21-Experimental Operating Rooms y U22-Animal Housing de la ICTS distribuida NANBIOSIS, localizadas en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.

La estancia de investigación en la institución Universitätsmedizin Rostock llevada a cabo para la obtención de la Mención de Doctor internacional ha sido posible gracias a la financiación por parte de "European Network of multidisciplinary research to Improve the Urinary Stents (ENIUS)" (CA16217). Red europea que cuenta con el apoyo de la Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología (COST). COST es una organización de financiación de la Unión Europea (UE) para la creación de redes de investigación.



Unión Europea

JUNTA DE EXTREMADURA

Consejería de Economía e Infraestructuras

Fondo Social Europeo
Una manera de hacer Europa



Tabla de contenido

Resumen.....	1
Summary	3
Introducción	5
1. Vía Urinaria.....	5
1.1 Anatomía de la vía urinaria superior.....	5
1.2 Motilidad pieloureteral y peristaltismo ureteral	12
2. Catéter Ureteral Doble Jota	18
2.1 Indicaciones del catéter ureteral doble jota	19
2.1 Efectos adversos y complicaciones del catéter ureteral doble jota.....	22
2.3 Impacto en la calidad de vida de los pacientes con catéteres ureterales doble jota ...	34
2.4 El papel del catéter ureteral doble jota en el tratamiento endourológico de lesiones intrínsecas benignas de la pared ureteral.....	41
3. Estrategias para disminuir los efectos adversos y complicaciones asociados a los catéteres ureterales doble jota.....	51
3.1 Racionalización del uso del catéter ureteral doble jota.....	51
3.2 Tratamiento médico.....	52
3.3 Estrategias de mejora de los catéteres ureterales.....	56
Hipótesis y objetivos	89
I. Hipótesis.....	89
II. Objetivos	92
Justificación unitaria de la tesis.....	93
1. Pertinencia de la actividad	93
2. Modelo animal	94
3. Planteamiento experimental.....	95
3.1 BraidStent®-H.	95
3.2 Estudio <i>in vitro</i>	98
3.3 Estudio experimental <i>in vivo</i>	104
Resultados	115
1. Resultados del estudio <i>in vitro</i> : degradación de los materiales, bacteriuria y liberación de heparina	115
2. Producción Científica.....	120
Producción científica del ensayo A: estudio comparativo BraidStent®-H vs. CDJ	121
Producción científica del ensayo B: perforación ureteral iatrogénica:.....	129

Producción científica de ensayo C: estenosis ureteral.....	136
3. Resultados globales del estudio experimental <i>in vivo</i>	146
Iconografía	151
Estudio <i>in vitro</i>	151
Estudio experimental <i>in vivo</i> : ensayo A.	153
Estudio experimental <i>in vivo</i> : ensayo B.	156
Estudio experimental <i>in vivo</i> : ensayo C.....	159
Discusión	163
Verificación de hipótesis de investigación	191
Conclusiones	194
Conclusions	195
Bibliografía	196
Anexos.....	237
Informe de publicaciones y derechos de autor.....	237

Resumen

Los catéteres ureterales Doble Jota (CDJ) constituyen una herramienta fundamental del armamentario urológico. Han demostrado su eficacia en el mantenimiento del drenaje de orina, previniendo o aliviando la obstrucción ureteral provocada por circunstancias tanto intrínsecas como extrínsecas del tracto urinario superior. Entre sus indicaciones constan las obstrucciones urinarias litiásicas, las estenosis ureterales, las lesiones ureterales iatrogénicas, las fístulas urinarias, la fibrosis retroperitoneal y las neoplasias que provocan una compresión del tracto urinario superior. Los CDJ cumplen también un papel fundamental en el pre- y posoperatorio del manejo endourológico de litiasis ureterales, así como en procedimientos reconstructivos del tracto urinario, tanto por abordaje mínimamente invasivo, laparoscópico o endourológico, como por abordaje convencional. En estos casos, el CDJ actúa a modo de andamio interno favoreciendo la cicatrización ureteral y asegurando el drenaje urinario.

No obstante, su uso no está exento de efectos adversos y complicaciones que afectan a la calidad de vida de hasta un 80% de pacientes portadores de CDJ. La etiopatogenia de estos efectos adversos viene dada por varios factores, siendo los principales la irritación del trigono vesical y el reflujo vesicoureteral (RVU), ambos causados por el extremo distal o vesical del catéter. El RVU se produce debido a una incompetencia de la válvula antirreflujo de la unión ureterovesical (UUV), provocada por el paso del catéter a través del orificio ureteral. Esto genera el ascenso retrógrado de la orina cuando incrementa la presión vesical y ocasiona un incremento de la presión intrapiélica que provoca, en el 25% de los pacientes, dolor lumbar. Por otro lado, la presencia del extremo distal en el trigono vesical tiene un efecto irritativo sobre el urotelio, desencadenando dolor suprapúbico en el 33% de los pacientes y en el 78%, sintomatología urinaria en la que se incluyen, entre otros, síntomas de llenado como la urgencia y frecuencia, incontinencia y hematuria. Otro factor responsable de las molestias asociadas a los CDJ son los espasmos ureterales, como resultado de la presencia del catéter en el tracto urinario, incrementando el dolor en los pacientes. Finalmente, dado que la orina representa un medio hostil para cualquier dispositivo médico, la superficie del catéter ofrece el sustrato ideal para la colonización bacteriana, desarrollo de *biofilm* y deposición de incrustaciones. Los *biofilm* e incrustaciones, además de ocasionar irritación e inflamación del urotelio, agravando los síntomas descritos anteriormente, pueden ser causa de obstrucción, disfunción del catéter y de la aparición de infecciones con sintomatología clínica, que tienen como resultado el recambio o retirada de urgencia del CDJ, la necesidad de instaurar antibioterapia e incluso la hospitalización del paciente.

La necesidad de retirada de los CDJ también genera inconvenientes. Implica un segundo procedimiento quirúrgico para su extracción o recambio, lo cual ocasiona ansiedad en los pacientes, incrementa el gasto hospitalario y supone un riesgo añadido en los pacientes pediátricos, ya que se someten a una anestesia general para esta intervención. Adicionalmente, un problema asociado a este hecho es el síndrome del catéter olvidado, que tiene lugar cuando el paciente no se somete a un seguimiento adecuado y el catéter no se extrae en el tiempo programado, permaneciendo de manera indefinida. Las complicaciones producidas en estos casos pueden llegar a ocasionar la pérdida de la unidad renal e incluso la muerte del paciente, además de incrementar los costes de manejo por más de 6 en comparación con el gasto medio de retirada de un CDJ en el tiempo establecido de acuerdo a su indicación.

Existen una serie de estrategias para paliar todos los efectos adversos y complicaciones asociados al uso del CDJ. El tratamiento médico de los síntomas urinarios y del dolor con fármacos analgésicos, antiinflamatorios, alfa-bloqueantes y anticolinérgicos, la elección de las dimensiones correctas del catéter y la optimización de las indicaciones y tiempo de cateterización son parte de las tácticas empleadas para mitigar el impacto de esta sintomatología asociada a los CDJ. En cuanto al diseño y materiales del propio catéter, se han evaluado a nivel experimental numerosas innovaciones, entre las que destacan las modificaciones del extremo vesical como las membranas antirreflujo, nuevos polímeros, catéteres biodegradables, recubrimientos y catéteres liberadores de fármacos. Sin embargo, ninguno de estos diseños se ha mostrado significativamente superior al CDJ estándar. Actualmente no existe el catéter ideal y por consiguiente es necesario seguir trabajando en su mejora.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar de forma experimental un innovador diseño de catéter ureteral biodegradable recubierto de heparina, antirreflujo, BraidStent®-H, encaminado a disminuir los efectos adversos asociados a la disposición de los CDJ actuales, con propiedades biodegradables para evitar su retirada y cuyo recubrimiento pretende reducir la colonización bacteriana asociada al uso de estos catéteres.

Este proyecto de Tesis Doctoral aporta, en un escenario experimental, resultados positivos respecto a la seguridad y el control de la degradación de BraidStent®-H, así como un menor impacto en el tejido del tracto urinario del modelo animal y una supresión completa del reflujo vesicoureteral, lo que sugiere su potencial para mejorar el bienestar del paciente. Además, el análisis de este dispositivo en dos escenarios experimentales de patología urológica, demuestra la eficacia de BraidStent®-H además de su seguridad. El rendimiento del recubrimiento de heparina muestra la profundidad del problema de la colonización bacteriana en los catéteres y *stents* urinarios. Del mismo modo revela más información sobre la importancia del momento de aparición de la bacteriuria y la necesidad de estrategias antibacterianas de duración más prologada que se pueda corresponder con el tiempo de permanencia del catéter. Asimismo, se pone de manifiesto la necesidad de un enfoque tecnológico y multimodal en la lucha contra esta sustancial complicación asociada a los catéteres ureterales.

Summary

Double-J ureteral stents (DJS) are an essential tool in the urological armamentarium. They have proven their efficacy in maintaining urine drainage, preventing or relieving ureteral obstruction caused by both intrinsic and extrinsic circumstances of the upper urinary tract. Indications include urinary calculi, urinary obstructions, ureteral strictures, iatrogenic ureteral injuries, urinary fistulas, retroperitoneal fibrosis and neoplasms causing upper urinary tract compression. The DJS also plays a fundamental role in pre- and postoperative endourological management of ureteral lithiasis, as well as in reconstructive procedures of the urinary tract, both by minimally invasive, laparoscopic or endourological approach, as well as by conventional approach. In these cases, the DJS acts as an internal scaffold favouring ureteral healing and ensuring urinary drainage.

However, its use is not exempt of adverse effects and complications that may affect the quality of life of up to 80% of patients with DJS. The etiopathogenesis of these adverse effects is still uncertain, with the probable intervention of several factors, the main ones being irritation of the bladder trigone and vesicoureteral reflux (VUR), both caused by the distal or bladder end of the stent. VUR occurs due to incompetence of the ureterovesical junction antireflux mechanism (UVJ), caused by the passage of the stent through the ureteral orifice. This generates the retrograde ascent of urine when the bladder pressure increases and causes an increase in intrapyloric pressure that provokes, in 25% of patients, lumbar pain. On the other hand, the presence of the distal end in the bladder trigone has an irritative effect on the urothelium, triggering suprapubic pain in 33% of patients and in 78%, urinary symptomatology which includes, among others, filling symptoms such as urgency and frequency, incontinence and hematuria. Another factor responsible for the discomfort associated with DJS is ureteral spasms, as a result of the presence of the stent in the urinary tract, increasing pain in patients. Finally, since urine represents a hostile environment for any medical device, the stent surface provides the ideal substrate for bacterial colonization, biofilm development and scale deposition. Biofilm and encrustation, in addition to causing irritation and inflammation of the urothelium, aggravate the symptoms described above, may also cause obstruction, stent malfunction and the appearance of infections with clinical symptoms, resulting in emergency replacement or removal of the DJS, the need for antibiotic therapy and even hospitalization.

The need for removal of the DJS also generates disadvantages. It involves a second surgical procedure for removal or replacement, which causes anxiety in patients, increases hospital costs and poses an added risk in paediatric patients, since they undergo general anaesthesia for this intervention. Additionally, a problem associated with biostability of DJS is the forgotten stent syndrome, which occurs when the patient does not undergo adequate follow-up and the stent is not removed at the scheduled time, remaining indefinitely. The complications produced in these cases can lead to the loss of the renal unit and even the death of the patient, in addition to increasing management costs by more than 6 fold compared to the average cost of removing a DJS within the established time according to its indication.

Several strategies have been developed to mitigate all the adverse effects and complications associated with the use of DJS. Medical treatment of urinary symptoms and pain with analgesics, anti-inflammatory drugs, alpha-blockers and anticholinergics, the choice of the correct stent dimensions and optimization of the indications and stenting time, are part of the approaches used to mitigate the impact of this stent-related adverse effects and complications. Regarding

the design and materials of the stent itself, numerous innovations have been evaluated at preclinically, including modifications to the bladder tip such as anti-reflux membranes, new polymers, biodegradable stents, coatings and drug-eluting stents. However, none of these designs have been shown to be significantly superior to the standard DJS. The ideal stent does not currently exist and therefore further work is needed for the improvement of these devices.

The aim of this study is to experimentally evaluate an innovative design of a biodegradable, heparin-coated, antireflux ureteral stent, BraidStent®-H, aimed at reducing the adverse effects associated with the use of conventional DJS, with biodegradable properties to prevent its removal and whose coating is intended to reduce the bacterial colonization in the early stages of stenting-time.

The present project provides, in an experimental setting, positive results with respect to the safety and control of the degradation of BraidStent®-H, as well as a lesser impact in the tissue of the animal model's urinary tract and the suppression of vesicoureteral reflux, suggesting its potential for improved patient comfort. Moreover, the analysis of this stent in two pathological scenarios demonstrates BraidStent®-H efficacy besides its safety. The performance of the heparin coating shows the depth of the problem of bacterial colonisation in urinary stents and reveals more information regarding the importance of timing in the appearance of bacteriuria. It highlights as well, the need for a technological and multimodal approach in the fight against this major drawback associated with ureteral stents.

Introducción

1. Vía Urinaria

Este capítulo tiene como propósito la descripción de la anatomía e histología de la vía urinaria superior, de la motilidad pieloureteral y del peristaltismo ureteral. Se hará referencia especialmente a la especie (sp.) porcina, pues es la especie de elección para el estudio experimental *in vivo* englobado en el presente proyecto de tesis.

El aparato urinario es el conjunto de órganos cuya finalidad es la producción y evacuación de la orina, eliminando sustancias del medio interno, regulando el volumen y la composición de los líquidos corporales, contribuyendo así, a la homeostasis del organismo¹. Está compuesto por dos elementos principales, los riñones y las vías urinarias. El riñón es un órgano par y se encarga de la producción de orina y las vías urinarias, cuya función es vehicular la orina al exterior, se dividen a su vez en vía urinaria superior e inferior. La vía urinaria superior, también denominada sistema colector superior comprende los túbulos colectores, los cálices renales, la pelvis renal y el uréter. La vía urinaria inferior está constituida por la vejiga de la orina y la uretra¹.

1.1 Anatomía de la vía urinaria superior

1.1.1 Anatomía macroscópica

Túbulos renales

El sistema colector superior, comienza en la propia nefrona (*Nephronum*), en los conductos o túbulos colectores renales (*Tubulus renales colligeus*)¹. Esta estructura se localiza en la médula renal (*Medulla renalis*) y drena la orina procedente de varias nefronas, desembocando en el conducto papilar (*Ductus papillares*), ubicado en las papilas renales (*Papilla renal*)². Varios conductos papilares desembocan a su vez en el área cribosa (*Area cribosa*), que drena la orina en el sistema pielocalicial a través de los agujeros papilares (*Foramina papillaria*)^{2,3}.

Sistema Pielocalicial

El sistema colector pielocalicial comprende las estructuras desde los cálices renales menores (*Calices renales minores*) hasta la pelvis renal (*Pelvis renalis*). Esta última representa la dilatación proximal del uréter (*Ureter*). Consta de una porción intrarrenal, que ocupa buena parte del seno renal (*Sinus renalis*), 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 se continua con el uréter¹. 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*)¹

El número de cálices renales menores puede ser variable y oscila entre siete y doce⁴. Relativo 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 que varíe, pudiendo encontrarse entre dos y cinco. La unión de los cálices renales mayores constituye la pelvis renal¹.

La morfología del sistema pielocalicial en los humanos no guarda un patrón establecido, sino que puede ser altamente variable, en función del número de cálices renales menores y mayores, la distribución de los mismos y su longitud⁵. La especie porcina es la única de entre los animales de laboratorio, a excepción de los primates, que posee un riñón multipapilar similar al del humano^{6,7}. El patrón de distribución de los cálices renales; así como la morfología del sistema

pielocalicial en la especie porcina es, de hecho, aún más dispar que en la especie humana^{6,8}. 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^{8,9}. Es característico en esta especie, que los cálices renales menores desemboquen en cualquiera de las estructuras que conforman el sistema pielocalicial. De esta manera, pueden drenar orina a los cálices renales mayores y a su vez en la pelvis renal; también pueden anexionarse varios cálices renales menores formando un cáliz renal mayor primario que desemboque en otro cáliz renal mayor secundario, drenando a la pelvis renal; o bien, los cálices renales menores pueden desembocar directamente en la pelvis renal⁸.

En cuanto a la pelvis renal porcina, esta se caracteriza por ser más voluminosa proporcionalmente a la del ser humano y estar formada por la unión de dos cálices renales mayores^{8,9}. Por su parte, otros animales de experimentación como los pequeños rumiantes (sp. ovina y sp. caprina), los carnívoros (sp. canina y sp. felina), y los pequeños mamíferos (sp. cunicula y sp. cavia) presentan un sistema colector superior muy diferente al de los primates y los sudios, pues poseen un tipo de riñón denominado unipapilar^{2,3,9}.

Uréter

El uréter es un órgano par, hueco, de morfología tubular, responsable del transporte de la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga de la orina (*Vesica urinaria*). Su longitud, en el caso de la sp. humana, oscila entre 22 y 30 cm, mientras que en la sp. porcina, tiende a ser proporcionalmente más largo^{2,10}.

Se reconocen tres segmentos ureterales a lo largo de su recorrido de acuerdo con su situación anatómica: la porción abdominal (*Pars abdominalis*), que recorre la cavidad abdominal; la porción pelviana (*Pars pelvica*), a la altura de la cavidad pélvica y la porción intramural (*Pars intramuralis*), correspondiente al segmento ureteral que discurre por el espesor de la pared vesical. Adicionalmente determinados autores, debido a la repercusión clínica de un segmento ureteral en particular, describen además de los tres anteriores, una porción iliaca, correspondiente al punto de intersección entre el uréter y los vasos iliacos¹.

De forma alternativa, el uréter se puede clasificar en: proximal, medio y distal. El tramo ureteral comprendido entre la pelvis renal y el borde superior del ala del hueso sacro (*Ala ossis sacri*) recibe el nombre de uréter proximal; el uréter medio se corresponde con el tramo ureteral comprendido entre esta referencia anatómica y el vértice del hueso sacro (*Apex ossis sacri*); momento en el cual pasa a denominarse uréter distal, hasta su inserción en la vejiga de la orina¹.

En la sp. humana el diámetro interno del uréter se encuentra en torno a los 3 mm. Sin embargo, el calibre del uréter no es constante, debido a las relaciones con las estructuras vasculares adyacentes, así como a las zonas de unión con el riñón y la vejiga, dando lugar a zonas de mayor susceptibilidad en cuanto a obstrucciones por litiasis y a complicaciones en técnicas diagnósticas y terapéuticas. Se identifican tres áreas de menor calibre o estrechamiento fisiológico, correspondiéndose con: la unión pieloureteral (UPU), el punto de intersección con los vasos sanguíneos iliacos y la UUV^{1,11-14}.

La UPU representa el área de confluencia entre la pelvis renal, de mayor diámetro y el uréter, de diámetro más reducido. En muchas ocasiones, no existe una reducción de la luz a este nivel. No obstante, 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^{1, 11, 15}.

La segunda sección de estrechamiento se localiza en el cruce de uréter con los vasos sanguíneos iliacos. En este caso, la causa de la reducción de diámetro viene 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 representa una zona más propensa a la retención de urolitiasis o a daños iatrogénicos durante procedimientos endourológicos¹¹.

La tercera área de estrechamiento del uréter lo representa la UUV, que se corresponde con la intersección del uréter con la vejiga de la orina. En este segmento existe una disminución real de la luz ureteral debido a la angulación del uréter a este nivel. La zona de inserción del uréter en la vejiga se encuentra en la cara dorsal de la misma (*Facies dorsalis*). El uréter describe un trayecto intramural a través de la túnica muscular de la vejiga de la orina, continuándose con un segmento submucoso, que se proyecta sobre la luz vesical y recibe el nombre de columna uretérica (*Columna ureterica*)¹⁶. Los uréteres emergen en la luz vesical a través de los orificios ureterales (*Ostium ureteris*), conformando los vértices laterales del trigono 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 desde la vejiga al uréter^{15, 17}. 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 neonatos, hasta los 35 mm de promedio en el ejemplar adulto^{10, 16} (**Figura 1**).

En cuanto a la morfología de los orificios ureterales, mientras que en el ser humano adquiere una configuración principalmente “en volcán”, la sp. porcina presenta, en la mayoría de los animales una forma de “herradura”, cuyo diámetro oscila entre 0.5 mm y 3,9 mm¹⁶, dependiendo de la edad y tamaño del animal.



Figura 1. Imagen *ex vivo* de los orificios ureterales y trígono vesical porcinos. Imagen cedida por el Departamento de Anatomía y Embriología Veterinaria de la Universidad de Murcia.

1.1.2. Situación y relaciones anatómicas

El sistema pielocalicial, dada su localización intrarrenal, se relaciona con las estructuras del seno renal. Las principales estructuras del hilio renal se disponen de tal manera que las venas renales (*Vv renales*) ocupan la posición más ventral, la arteria renal (*Arteria renalis*) tiene una situación intermedia y la pelvis renal se encuentra en plano dorsal^{4,15} (**Figura 2**).

La pelvis renal se proyecta a través del hilio renal para continuarse con el uréter en la UPU. En este segmento el uréter se curva, adquiriendo una forma convexa, en dirección caudomedial, para continuar su curso descendente hasta la vejiga de la orina. Durante todo su trayecto a través del espacio retroperitoneal (*Spatium retroperitoneale*), el uréter permanece inmerso en tejido conectivo. Topográficamente, el uréter desciende ventralmente a lo largo del plano anterior del músculo psoas, siguiendo un curso ventrolateral por la pared abdominal. El uréter derecho se relaciona con la vena cava caudal (*Vena cava caudalis*), colinda anteriormente con el colon ascendente (*Colon ascendens*), ciego y mesenterio colónico. Por su parte, el uréter izquierdo se relaciona con la arteria aorta abdominal (*Aorta abdominalis*), el colon descendente (*Colon descendens*) y sigmoide y sus respectivos mesenterios^{12,18}. A un tercio de la distancia hacia la vejiga, ambos uréteres cruzan con los vasos gonadales y antes de entrar en la cavidad pelviana, giran 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 caudal y la arteria aorta abdominal. El segmento pelviano del uréter describe un trayecto en forma de jota que, tras cruzar el ligamento lateral de la vejiga de la orina (*Lig. vesicae laterale*), llega hasta la cara dorsal de la misma. Finalmente, el segmento inferior o intramural del uréter penetra en esta cara dorsal de la vejiga, envuelto por la capa de *Waldeyer*, capa muscular que se une con el músculo detrusor de la pared vesical, penetrando de forma oblicua con el segmento intramural vesical, conformando así la UUV^{1, 12,15}.

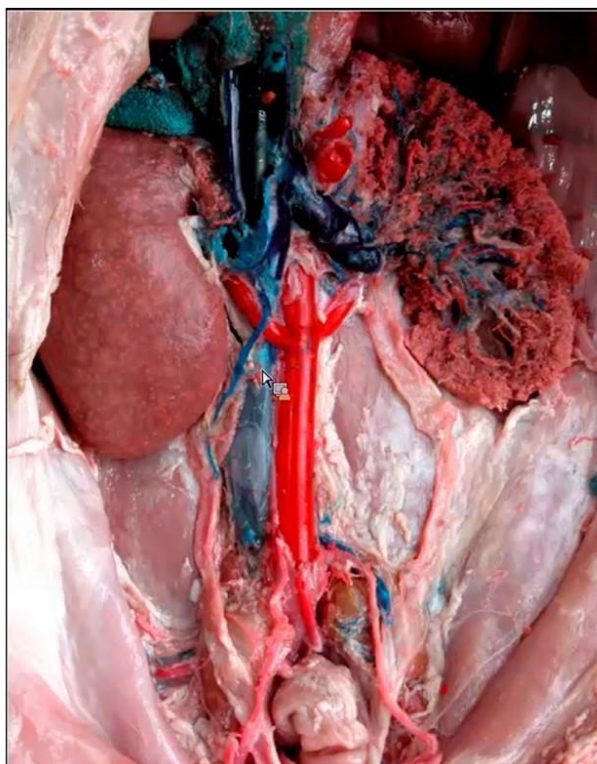


Figura 2. Imagen plastinada de las relaciones anatómicas y vasculares de los riñones en el modelo porcino. Imagen cedida por el Departamento de Anatomía y Embriología Veterinaria de la Universidad de Murcia.

1.1.3. Anatomía microscópica

La vía urinaria superior presenta a nivel histológico tres capas diferenciadas: la capa interna o mucosa (*Tunica mucosa*); la capa media compuesta de músculo liso (*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 renal¹.

La mucosa de las vías urinarias superiores se extiende formando una capa continua desde los cálices renales hasta la vejiga de la orina. La mucosa forma pliegues de forma longitudinal dirigidos hacia la luz ureteral, dotándola de un aspecto estrellado. En la capa mucosa es posible diferenciar, a su vez, tres láminas: el epitelio, la lámina propia y la membrana basal¹⁶. Las células epiteliales están rodeadas por tejido conjuntivo con numerosos precursores de queratina, responsable de la impermeabilidad de esta capa^{12,19}. El urotelio descansa sobre una capa de tejido conectivo, que se corresponde con la lámina propia, que contiene los vasos sanguíneos y fibras nerviosas^{12,19,20}.

El epitelio que reviste la mucosa de las vías urinarias es un epitelio de transición, denominado urotelio, que presenta diferencias regionales en su grosor. De esta manera, en la sp. humana, el epitelio calicial puede contener tan solo tres hileras celulares, llegando a incrementarse hasta cuatro o cinco filas de células a nivel ureteral¹. Por su parte, la sp. porcina ha mostrado poseer una gran diversidad en el número de hileras celulares en la capa mucosa del sistema 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 histológicas

propias de esta especie²¹. Independientemente del número de filas, el patrón de disposición de las células en el urotelio forma tres estratos bien diferenciados²¹⁻²³. En el estrato basal, las células son pequeñas, cuboidales y presentan una característica convexidad en su superficie luminal. El estrato de células intermedias actúa de enlace entre las células basales y el estrato superficial, siendo las células de este último estrato redondeadas, amplias y ocasionalmente binucleadas¹⁶. Estas últimas células más superficiales, que se encuentran estrechamente ligadas e interactúan con la orina, contienen una membrana celular altamente impermeable con una composición lipídica y proteínica única, siendo este epitelio el más impermeable de todo el cuerpo en el ser humano.^{18,24} El uréter porcino difiere del humano principalmente en la presencia de células caliciformes en su urotelio²⁵. Constituye por tanto, un factor a tener en cuenta a la hora de emplear este modelo animal para la evaluación de determinados biomateriales en el uréter, dado que la secreción ureteral podría favorecer el desarrollo de determinadas complicaciones como incrustación o UTI²⁵.

La lámina o túnica propia integrada en la mucosa ureteral está compuesta de fibras colágenas entrecruzadas en distintas direcciones, pudiendo contener además, nódulos linfoides de pequeño tamaño. En su cara profunda presenta una disposición más laxa, lo que permite que cuando el uréter esté vacío quede dispuesta en varios pliegues longitudinales confiriendo a su luz un contorno muy irregular²⁶.

En el sistema colector superior, a diferencia de en la vejiga de la orina, no es posible distinguir una túnica submucosa como tal, si bien es cierto que, en determinadas áreas, 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 submucosa¹⁵. 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 μm)^{2,27}.

A continuación de la capa mucosa, se dispone una capa de músculo liso, formada por haces de fibras musculares de orientación variable y que aportan a la pared ureteral un grosor creciente a medida que se desciende por el sistema urinario¹¹. 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, siendo este último más significativo¹. Estas capas intercambian fascículos musculares que se orientan oblicuamente a lo largo de todo su recorrido. Así, en el corte transversal del uréter, se aprecia una organización escalonada en la parte más interna dando una imagen longitudinal, y una organización horizontal en la más externa. En el tercio distal del uréter, además de los dos ya descritos, se dispone un tercer estrato externo de fibras longitudinales. El intercambio de fascículos musculares a este nivel es mucho más profuso, llegando incluso a formar trayectos con morfología espiral²⁷. Estos estratos de la capa muscular, indistintamente de la sección del sistema colector superior, 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^{1,15}.

Con respecto a la pelvis renal, está compuesta por un plexo de fibras musculares lisas que recubre la pared y los cálices renales. En las especies multipapilares, las capas internas del músculo liso tienden a insertarse cerca de la unión de la pared calicial y de la base de la papila, mientras que las fibras externas se extienden formando anillos alrededor de los túbulos y vasos

rectos que se dirigen hacia la papila renal, anillo denominado *Ringsmuskel der Papille*. Estas fibras musculares se continúan hasta el tejido conectivo asociado con las arterias y venas. Esta disposición, promueve la contracción peristáltica desde las fibras piramidales situadas a nivel de los vasos sanguíneos, moviéndose en dirección distal más allá del anillo, el cual comprime toda la longitud de la papila y cierra el espacio urinario²⁸.

Desde el punto de vista morfológico y funcional es posible diferenciar tres tipos celulares eléctricamente activos en la capa muscular del sistema colector superior: las células musculares lisas típicas o *células no marcapasos*, las células musculares lisas atípicas o *células marcapasos especializadas* y las células intersticiales renales intermedias o *células intersticiales especializadas de Cajal (ICC-like)*^{12,29-35}. Estas células generan y propagan actividad eléctrica y es en esta capacidad conductiva donde reside el carácter miogénico del peristaltismo ureteral³⁶ y se desarrollarán con mayor detalle en el apartado “1.2 Motilidad pieloureteral y peristaltismo ureteral”.

La pared del sistema colector superior queda revestida externamente por una capa adventicia, una red densa de colágeno y de fibras elásticas 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 abdominal¹. Igualmente, a través de esta capa discurren vasos sanguíneos, fibras nerviosas amielínicas y ganglios linfáticos que asisten al tracto urinario a este nivel. Esta capa se continúa en dirección proximal con la pelvis renal, y distalmente con la capa de Waldeyer¹⁵.

1.1.4 Vascularización

La vascularización del sistema colector superior es variable y asimétrica. En términos generales, el sistema pielocalicial y uréter proximal reciben ramas arteriales uretéricas (*Rr. ureterici*), que pueden provenir directamente de la arteria renal, o 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*)^{2, 11,15}. 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*) y las arterias ilíacas interna (*A. iliaca interna*) y externas (*A. iliaca externa*), así como algunas de sus ramas. Estas arterias forman una red anastomótica que se dispone longitudinalmente a lo largo de la capa adventicia ureteral¹⁵ (**Figura 3**).

Las venas ureterales siguen el recorrido de las arterias; pero en sentido opuesto, para desembocar en la vena renal, la vena cava caudal y sus tributarias y en los plexos venosos endopélvicos^{11, 15,37}.

De igual 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, dependiendo del segmento ureteral referido. Así, el sistema pielocalicial y los segmentos 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, el

drenaje principal del uréter izquierdo viene dado por parte de los nódulos lumbares izquierdos mientras que los nódulos lumbares derechos son los responsables del drenaje del uréter derecho. El segmento distal del uréter es drenado por escasos vasos linfáticos que, bien desembocan directamente en los nódulos linfáticos iliacos internos (*Nodi iliaci interni*); o se unen a los conductos procedentes del trígono vesical que drenan en los nódulos iliacos comunes (*Nodi iliaci comunes*) e internos^{11,15}.

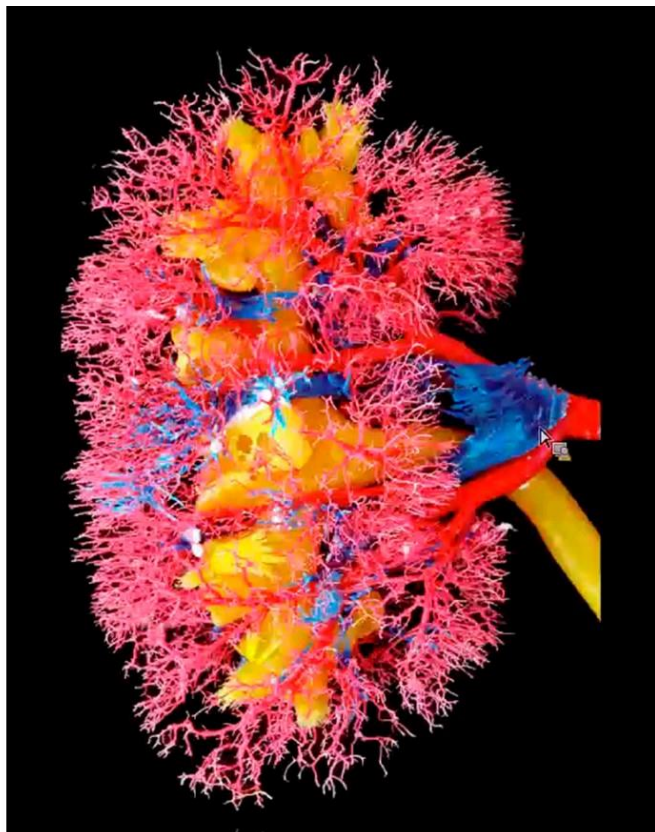


Figura 3. Imagen plastinada de la vascularización pielocalicial y renal en el modelo porcino. Imagen cedida por el Departamento de Anatomía y Embriología Veterinaria de la Universidad de Murcia.

1.1.5 Inervación

Los uréteres cuentan con una abundante inervación. El plexo uretérico (*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 aorticorreñales (*Ganglia aortoreñalia*). El tercio distal del uréter puede recibir además fibras procedentes del plexo hipogástrico inferior (*Plexus hypogastricus inferior*) y del nervio hipogástrico (*N. hypogastricus*), que forman una o dos asas alrededor de la parte inferior del uréter. No obstante, no existe a día de hoy una descripción precisa de la inervación ureteral y su fisiología^{11,15}.

1.2 Motilidad pieloureteral y peristaltismo ureteral

La función del tracto urinario superior es recoger la orina drenada por las papilas renales en el sistema pielocalicial y transportarla a través del uréter para eyectarla en la vejiga de la orina, donde se almacenará hasta el momento de la micción³⁸⁻⁴⁰. El peristaltismo ureteral comienza a partir de estímulos eléctricos iniciados en las regiones más proximales del sistema pielocalicial. Estos estímulos eléctricos desencadenan una onda contráctil de propagación, que propulsa la orina en dirección distal en forma de bolo por delante de ella hasta la vejiga de la orina, pasando

a través de la UUV. A día de hoy no se conocen con exactitud todos los procesos que componen el evento mecánico del peristaltismo ureteral, pero existe un consenso en considerar que es un sistema de naturaleza miogénica que se origina a causa de la actividad de células marcapasos con capacidad de generar y conducir estímulos eléctricos^{36,41}.

1.2.1 Actividad eléctrica pieloureteral

Clasificación y distribución celular

El tejido muscular ureteral posee propiedades conductivas, lo que le confiere la capacidad de generar y propagar actividad eléctrica. Es en esta capacidad conductiva donde reside el carácter miogénico del peristaltismo ureteral³⁶. El comportamiento eléctrico de los tejidos excitables depende 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 al *ion potasio* (K^+), lo que origina la distribución asimétrica de la concentración de estos iones a ambos lados de la membrana³⁶.

Se diferencian tres tipos celulares eléctricamente activos en el sistema colector superior, en función del origen de su actividad eléctrica y sus valores de potencial de membrana en reposo: *células no marcapasos* o musculares lisas típicas, *células marcapasos especializadas* o musculares lisas atípicas y células intersticiales renales intermedias o *células intersticiales especializadas de Cajal (ICC-like)*²⁹⁻³².

Las *células no marcapasos* o musculares lisas típicas, son las células que componen casi la totalidad de las células musculares lisas del uréter¹². Estas células son alargadas con forma de huso, caracterizadas por un gran núcleo de forma oval y un citoplasma fuertemente teñido para α -actina, debido a que está formado en más de un 60% por filamentos contráctiles. Se originan en la base de la papila renal, formando haces y están separadas por tejido conectivo^{3,20}. 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 disposición discreta, rodeadas por una fina capa de tejido conectivo y haces nerviosos. El potencial de membrana de estas células permanece estable en reposo con valores de -33 a -70 mV y se activa por un estímulo externo, ya sea mecánico, químico o eléctrico procedente de una célula adyacente activada^{36,42}. La activación de esta célula produce un descenso de la permeabilidad al K^+ y un ascenso de la misma al *Calcio* (Ca^{2+}), que penetra en la célula a través de los *canales de Ca^{2+} voltaje dependientes*, desencadenando así el potencial de acción. La membrana de la célula permanece en un estado meseta o despolarizado tras alcanzar el pico de potencial. Durante esta fase se produce un aumento de la concentración de Ca^{2+} el tiempo adecuado para que tenga lugar la contracción celular. El fin de la fase de meseta lo marca la apertura de los *canales de K^+ dependientes de Ca^{2+}* , retornando el potencial de membrana a sus valores de reposo⁴³.

Las *células marcapasos especializadas* o musculares lisa atípicas, descritas por Gosling y Dixon en 1974²⁰, tienen características morfológicas y eléctricas idénticas a las células cardíacas del nódulo sinoauricular y están localizadas en la región proximal de la unión pielocalicial^{30, 32,44}. 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 conformación más laxa que las células musculares lisas típicas^{20,45-48}. Además, estas células atípicas, se diferencian también de las típicas por la ausencia de tinción frente a la colinesterasa⁴⁸. Tienen menos del 40% del área celular ocupada por elementos contráctiles y muestran inmunorreactividad para

el músculo liso y la actina. Estas células generan su actividad eléctrica de forma espontánea, sin necesidad de un estímulo externo, derivada de cambios potenciales de membrana, que resultan en alteraciones en la permeabilidad iónica de Na^+ , Ca^{2+} , K^+ ^{50,57,68}. Su potencial de membrana en reposo es menos negativo y no permanece constante, sino que sufre una despolarización progresiva lenta⁴⁹. Esta despolarización espontánea se debe a la apertura y cierre lento de *canales de Ca^{2+} tipo-L*, de manera contraria al mecanismo de los *canales de Ca^{2+} voltaje dependientes*. Las *células marcapasos especializadas* son capaces de activar células marcapaso adyacentes eléctricamente inactivas para disparar potenciales de acción que permiten un influjo de Ca^{2+} y finalmente generan la contracción muscular^{30,33}.

El tercer tipo celular son las células intersticiales renales intermedias o *células intersticiales especializadas de Cajal (ICC-like)*, típicas del tracto gastrointestinal con actividad marcapasos, presentes en el uréter de roedores, sp. porcina y humana^{31,50-53}. Se caracterizan por su forma estrellada y presencia de un núcleo oval, junto a otros orgánulos estrechos y cortos^{30,54} y pueden establecer zonas de interconexión estrecha entre sí y con el resto de células musculares lisas del sistema colector³⁰. Estas células presentan potenciales de acción con propiedades intermedias entre los dos tipos celulares descritos anteriormente y actúan como punto de integración, proporcionando una conducción preferente de señales eléctricas entre varias *células marcapasos especializadas* o entre estas y las *células no marcapasos*. Se ha descrito que estas células *ICC-like*, en ausencia de una señal emitida por una *célula marcapasos especializada* proximal, actuarían de forma independiente como marcapasos y producirían la contracción de *células marcapasos especializadas* adyacentes a nivel de la UPU. Estas células pueden por tanto, al igual que las *células marcapasos especializadas*, ser responsables de la iniciación y propagación de la peristalsis pieloureteral^{31,32}, teniendo un papel importante en el mantenimiento de la motilidad pieloureteral en los casos de lesiones ureterales^{51,55}.

Con respecto a la localización y distribución de estos tres tipos celulares, las *células no marcapasos* o musculares lisas típicas aumentan en número conforme se alejan de la UPU en sentido distal, componen casi el 100% de las células musculares lisas del uréter, el 97,5% en pelvis renal y el 83% a nivel de pelvis renal proximal¹². Las células *ICC-like* están localizadas en la lámina propia entre la pelvis renal y el uréter proximal^{34,33} y disminuyen de forma transitoria desde la unión pielocalicial hasta la UPU, segmento a partir del cual no han sido identificadas⁵⁶.

En cuanto a las *células marcapasos especializadas* existen diferencias de localización entre especies según sean unipapilares o multipapilares, quedando distribuidas en ambos casos en los segmentos proximales del sistema colector superior²⁰. En el caso de las especies con 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 UPU^{45,57}. En las especies de riñón multipapilar, las células musculares lisas atípicas se circunscriben al área de los cálices menores y mayores^{20, 46,48}. Los marcapasos primarios están por tanto localizados en la porción proximal del sistema colector. No obstante, otras regiones del uréter pueden actuar a modo de marcapasos latentes. Estos marcapasos latentes se encuentran en el individuo sano dominados por la actividad de los marcapasos primarios, pero cuando se liberan de ese dominio pueden actuar a modo de marcapasos funcional. La existencia de estos marcapasos latentes, podría ser responsable del retorno de la actividad peristáltica en uréteres que han sufrido lesión o escisión de marcapasos⁵⁸⁻⁶¹.

Electrofisiología ureteral: actividad eléctrica, actividad contráctil y propagación del impulso eléctrico

Como ya se ha mencionado en el apartado precedente, el comportamiento eléctrico de tejidos potencialmente excitables depende de la distribución de iones a ambos lados de la membrana celular y la permeabilidad de la misma a su paso^{12,36}. Las células con comportamiento eléctrico presentan dos fases de actividad eléctrica, el potencial de reposo y el potencial de acción.

El potencial de reposo celular ureteral oscila entre -33 y -70 mV y viene determinado por la distribución del K^+ , siendo mayor su concentración a nivel intracelular^{12, 19,42}. El gradiente eléctrico generado por esta diferencia hace que el interior de la célula tenga una carga más negativa que el medio extracelular. Al mantenimiento de este estado de reposo contribuyen los iones Na^+ y Cl^- , la *bomba sodio-potasio* y el intercambio Na^+-Ca^{2+} ^{12,19}.

La despolarización de la membrana celular es el estímulo que genera el potencial de acción, el primer evento que desencadena la conducción del impulso del peristaltismo ureteral, que en el caso de las *células marcapasos especializadas* se origina de manera espontánea. Este potencial de acción se produce cuando la despolarización es capaz de superar el potencial transmembrana¹². Ante la llegada de este estímulo eléctrico, tiene lugar un cambio en la permeabilidad de la membrana, el Ca^{2+} penetra al interior celular a través de los *canales de Ca^{2+} tipo-L*, produciendo una fase ascendente del potencial de acción y un cambio en el gradiente eléctrico celular^{12,62}. Cuando la célula alcanza el umbral de excitación, la membrana se mantiene en una fase meseta de despolarización, que perdura con la entrada persistente de Ca^{2+} y con la salida de Na^+ ^{12,62}. Finalmente, la célula volverá a su fase de reposo a través de la repolarización, aumentando de nuevo la permeabilidad de la membrana celular al K^+ ¹².

Estos potenciales de acción desencadenan un impulso que es capaz de excitar las células adyacentes quiescentes produciendo finalmente la contracción ureteral. De ese intercambio de Ca^{2+} producido durante la excitación celular y de la concentración intracelular del mismo, depende la contractibilidad. La unidad funcional anatómica del uréter es la célula muscular lisa y la contracción se da mediante la interacción de las proteínas contráctiles actina y miosina, localizadas en el sarcoplasma. A diferencia del músculo estriado, la regulación de la contracción del músculo liso está basada en la miosina, pero en ambos, la contracción está regulada por el Ca^{2+} . Cualquier proceso que aumente la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma producirá el desarrollo de la contracción, y por el contrario, ante una disminución de Ca^{2+} tendrá lugar la relajación^{12,63}. El Ca^{2+} , que se ha transportado desde el espacio extracelular a través de los *canales de Ca^{2+} tipo-L*, forma un complejo activo con la *calmodulina*, proteína de unión al Ca^{2+} ⁶³. Este complejo activa un enzima que cataliza la fosforilación de la cadena ligera de miosina, permitiendo su interacción con la actina y desembocando finalmente en la contracción. De manera contraria, la relajación se producirá por la disminución en la concentración de Ca^{2+} sarcoplásmico libre^{12,19}. El Ca^{2+} involucrado en la contracción ureteral proviene de dos fuentes principales, del medio extracelular, que pasa al intracelular a través de los *canales de Ca^{2+} tipo-L* durante la despolarización y de su liberación desde el retículo endoplasmático hacia el sarcoplasma, a través de los canales de liberación acoplados a los receptores de rianodina o de inositol-trifosfato (IP3). Finalmente, existe otro mecanismo que incrementa la contractilidad de manera independiente a los niveles de Ca^{2+} , la *vía Rho kinasa*, que provoca una sensibilización al Ca^{2+} de las células musculares lisas, incrementando su contractibilidad^{12,63}.

Los estímulos eléctricos y la actividad contráctil se originan en las *células marcapasos especializadas* en las especies multipapilares, a nivel de las uniones pielocaliciales, generando una onda de activación que se propaga de forma radial en dirección distal^{32,55}. El uréter actúa como un sincitio funcional, los impulsos se propagan de una célula a otra desencadenando un comportamiento global del tejido muscular liso^{12,29}. El registro de la actividad eléctrica de estas células marcapasos se caracteriza por una onda simple con fases alternas de despolarización y repolarización que ocurre con una frecuencia de 8 a 15 ondas por minuto^{29,30}. Por su parte, las *células no marcapasos*, se encargan de la transmisión del potencial de acción a una frecuencia menor que los marcapasos y que oscila de 3 a 5 ondas por minuto^{30,34}. Los intervalos entre los estímulos eléctricos son por tanto menores a nivel pielocalicial y van aumentando hacia las porciones más distales lo cual implica que esta onda contráctil que se propaga distalmente hacia la pelvis renal, disminuye la frecuencia de contracción de la pared conforme se aleja de la papila renal^{12,32}. Estos hechos son indicativos de la existencia de bloqueos en la conducción de los estímulos eléctricos que disminuyen la eficiencia de los movimientos peristálticos^{29,33}. Se ha observado, en estudios de los registros electromiográficos del tracto urinario, que el grado de diuresis ejerce un importante efecto modulador en la frecuencia de peristaltismo. Estos estudios evidencian que cuando hay un incremento en el grado de diuresis, los intervalos de descarga a nivel de las regiones marcapasos permanecen constantes y, sin embargo, los intervalos en los estímulos eléctricos de los segmentos distales se acortan hasta que existe una correspondencia de 1:1 entre estos y los de las regiones marcapasos. Esto indica que la diuresis no afecta a la frecuencia de descarga de las *células marcapasos especializadas*, sino que disminuye el bloqueo de la conducción en la propagación de la actividad eléctrica pieloureteral^{64,65}.

Además del grado de diuresis, existen sustancias endógenas, como las prostaglandinas, capaces de regular la contractilidad del uréter, dando lugar a una respuesta excitadora o inhibidora de la actividad del músculo liso ureteral⁶⁶. La prostaglandina $E_{2\alpha}$ ($PGE_{2\alpha}$) incrementa la contractilidad espontánea o inducida en el tracto urinario superior, mientras que la prostaglandina $E_{1\alpha}$ ($PGE_{1\alpha}$) la disminuye⁶⁷.

1.2.2. Transporte de la orina

Como resultado de la actividad eléctrica de los marcapasos en la pelvis renal, tiene lugar la onda de contracción que resulta en la onda peristáltica mediante la cual la orina se propulsa desde el sistema pielocalicial hasta la vejiga. El inicio y control del peristaltismo ureteral es de origen miogénico, pero es dependiente de la actividad marcapasos y se ve influido por el grado de diuresis⁵⁰. En condiciones fisiológicas, debido al bloqueo relativo de la actividad eléctrica en la UPU, se acumula orina de forma progresiva en la pelvis renal, provocando un aumento de la presión intrapiélica que finalmente genera la extrusión de la orina hacia el uréter proximal, que se encontraba inicialmente colapsado²⁴. La orina se propulsa en forma de bolo mediante la onda peristáltica a través de toda la longitud del uréter. Esta actividad peristáltica se representa como una onda bifásica, compuesta por una rama de contracción o ascendente y otra de relajación o descendente, ambas simétricas y de igual duración⁶⁸. El segmento ureteral implicado en esta contracción experimenta un incremento de su presión intraluminal que varía de 20 a 80 cm de H_2O , generando el avance de la orina hacia un segmento ureteral distal en fase de relación, cuya presión basal de reposo es de 0-5 cm de H_2O . Para impedir el flujo retrógrado de orina y proteger así al riñón de cambios bruscos de presión se produce un cierre mecánico de la UPU⁶⁹. A medida que el uréter dilata su luz para acomodar el paso de la orina, las fibras musculares del segmento afectado cambian su disposición longitudinal y se hacen más horizontales. La luz ureteral, inicialmente colapsada y en forma estrellada, se abre progresivamente, adquiriendo una forma

finalmente circular. Para que el transporte de la orina sea eficiente, en cada contracción peristáltica ha de existir una coaptación completa de las paredes ureterales proximales al bolo de orina⁴¹. Por último, en el paso de la orina a través de la UUV, la contracción del uréter distal genera un gradiente de presión decreciente desde el uréter hacia la vejiga que evita el RVU. La orina se deposita en la luz vesical mediante la retracción del último segmento ureteral, que disminuye la resistencia al flujo de la UUV¹².

2. Catéter Ureteral Doble Jota

El CDJ es un dispositivo de drenaje urinario interno en forma de tubo hueco que discurre por toda la longitud del uréter, desde la pelvis renal hasta el trígono vesical (**Figura 4**). Se compone de dos sistemas de anclaje proximal y distal, en forma de bucle, jota o *pigtail*, que se disponen a nivel de pelvis renal y vejiga, respectivamente, cuya función es evitar la migración del catéter. Los materiales más comunes de los que se compone son derivados del poliuretano y de la silicona⁷⁰ y poseen memoria, de manera que al introducir una guía a través de su canal interno, el catéter adopta una conformación rectilínea que posibilita su correcta colocación con la ayuda de un empujador. Una vez se retira la guía, los bucles retoman su forma previa⁷¹.

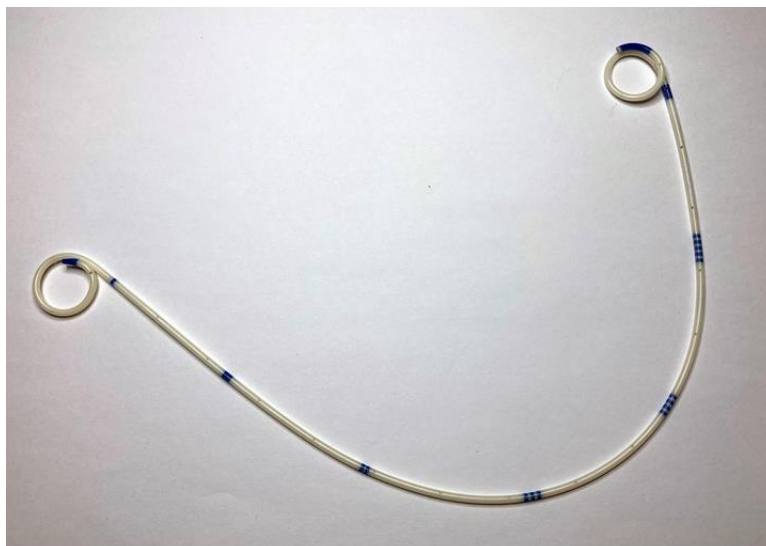


Figura 4. Catéter ureteral doble jota .

Los catéteres ureterales han experimentado un gran desarrollo a lo largo de su historia hasta alcanzar el diseño y materiales que conforman en la actualidad el CDJ. La era de los catéteres ureterales modernos comienza en 1967, cuando Zimskind et al⁷² describen el uso de un tubo de silicona abierto en sus extremos, para derivar fístulas ureterovaginales y obstrucciones malignas. Estos catéteres se colocaban mediante cistoscopia y poseían una forma rectilínea, por lo que, aun a pesar de proporcionar un adecuado drenaje de la orina, carecían de sistemas de anclaje para prevenir su migración. Progresivamente se fueron introduciendo variaciones en su diseño, en 1970, Marmar⁷³ modificó el catéter cerrando el extremo proximal para facilitar su avance retrógrado empujándolo con una guía y Orikasa et al⁷⁴ describieron el uso de un empujador que permitía colocar el catéter a través de una guía y mantener su posición durante la retirada de la misma. No obstante, la migración distal continuaba siendo un desafío.

El catéter de Marmar experimentó una serie de cambios como respuesta a su falta de radiopacidad, alta tasa de migración, riesgo de oclusión y falta de memoria de los materiales; y en 1974, Gibbons presentó el denominado stent de Gibbons⁷⁵. Este dispositivo presenta una brida distal para evitar la migración proximal y facilitar su extracción y una serie de espículas radiopacas con el objetivo de aumentar su radiopacidad y disminuir la migración distal⁷⁵. Este diseño se utilizó ampliamente entre 1974 y 1990 y se calcula que se vendieron unas 31.600 unidades⁷⁶. Sin embargo, presentaba ciertos inconvenientes, las espículas añadían aproximadamente 4 Fr al diámetro original de 7 Fr del catéter y hacían de su retirada un procedimiento difícil, además de seguir presentando migración proximal. En 1974, para hacer

frente a la problemática de la migración distal, McCullough presentó un catéter con un bucle proximal de polietileno⁷⁷, mientras que Hepperlen y Mardis⁷⁸ emplearon un catéter angiográfico mono-jota con una brida distal, cuya colocación en el uréter se realizaba con una guía^{77,79}. Estos sistemas de anclaje se fundamentaban en que al introducir una guía a través del canal interno del catéter, el extremo permanecía recto, para facilitar su introducción; pero al retirar la guía, retomaba su forma de bucle para favorecer su retención en el tracto urinario superior⁷⁸.

Estos diseños, no obstante, continuaban presentando los inconvenientes de la migración proximal y la retirada complicada. En 1978, Finney describió el uso del catéter doble jota en 51 pacientes⁷⁹. El catéter presentaba las características ideales de acuerdo a su criterio: radiopaco, de silicona, de diámetro uniforme sin espículas, con canal interno y dos bucles en forma de jota, uno proximal y otro distal para prevenir la migración, permitiendo el anclaje del catéter a la pelvis renal y a la vejiga, respectivamente⁷⁹. El CDJ que se emplea hoy día se fundamenta en el diseño descrito por Finney et al⁷⁹, con la modificación de que ambos extremos se han adaptado a una forma de bucle completo o *pigtail*, en lugar de la forma de gancho o jota⁷⁹. Diversos materiales poliméricos sintéticos se han aplicado para el ensamblaje del CDJ, siendo los derivados del poliuretano con recubrimientos hidrofílicos que facilitan la colocación del dispositivo, los más habituales actualmente⁷⁷.

En la actualidad, la disposición de un CDJ 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 y cuyo uso, tanto a corto como a largo plazo, está encaminado principalmente a la resolución de procesos obstructivos^{80,81}.

2.1 Indicaciones del catéter ureteral doble jota

La disposición de un CDJ en la vía urinaria genera cambios tisulares, urodinámicos y alteraciones sobre el peristaltismo ureteral; es en estas repercusiones donde residen tanto los efectos deseados, como los efectos adversos que originan los CDJ.

El propósito inicial de la colocación de un CDJ es favorecer el drenaje urinario desde la pelvis renal a la vejiga, pero su disposición genera un cambio en el transporte urinario que de manera fisiológica tiene lugar en forma de bolo, propulsado en dirección anterógrada gracias a los movimientos peristálticos del uréter. Inmediatamente tras la colocación del catéter, la orina discurre tanto por el interior del canal del CDJ, como alrededor del mismo⁸². El flujo a través del canal interno acontece solamente durante las primeras 17-48 horas y es proporcional al diámetro interno y a la presencia, características y número de aperturas laterales del catéter⁸³⁻⁸⁶. La interrupción de este flujo intraluminal tiene lugar debido a la obstrucción de este canal por el depósito de *detritus celular* y sedimento urinario⁸³⁻⁸⁶ y a partir de ese momento, el drenaje de orina pasa a darse de forma pasiva y exclusivamente extraluminal⁸⁴.

La presencia de un CDJ en el tracto urinario, además de modificar la dinámica del flujo urinario, también repercute en la actividad miogénica ureteral, que se traduce en una alteración de su peristaltismo, disminución de la contractilidad del músculo liso, en un engrosamiento de la pared y una dilatación de la luz ureteral⁸⁷. Como consecuencia de la colocación de un CDJ, se produce un incremento de la presión intrapiélica, que tiene como respuesta durante las primeras dos horas de cateterización, un aumento de la actividad peristáltica ureteral⁸⁸. Estudios experimentales en modelo porcino han evidenciado que durante ese período, se producen espasmos ureterales perceptibles bajo visión laparoscópica y cuyas ondas de contracción, aunque similares, presentan menor amplitud que las ondas peristálticas^{88,89}. Sin embargo, estas

ondas contráctiles resultan ineficientes debido a que no tiene lugar una coaptación completa de las paredes ureterales y por tanto la propulsión del bolo de orina no es correcta⁸⁴. Como consecuencia, tras esta etapa de hiperactividad contráctil, la frecuencia de las ondas peristálticas va disminuyendo progresivamente hasta darse una ausencia completa de peristalsis ureteral^{84,87,88}. Los estudios experimentales de Venkatesh et al⁸⁸ y Janssen et al⁸⁷, donde evalúan la actividad peristáltica del uréter porcino en presencia de un CDJ mediante técnicas extraluminales, determinan que el cese de la actividad peristáltica se produce entre las 48 horas y la semana de cateterización. Durante este deterioro gradual de peristalsis, se registra actividad eléctrica fascicular en el músculo liso ureteral, de carácter descoordinado e incompleto, sensible a estímulos externos, pero sin presentar la dirección anterógrada uniforme de las ondas peristálticas^{87,88}. De manera simultánea a este fenómeno, se evidencian un engrosamiento, distensión e inflamación significativos de la pared ureteral, que incrementan proporcionalmente al tiempo de cateterización y se relacionan con una disminución de la contractilidad ureteral⁸⁷. Estos efectos se producen de manera más temprana, aunque no significativa, en catéteres de mayor calibre, y son independientes del tipo de material que componga el CDJ^{88,90}.

La causa de estos procesos reside en la disfunción de las células musculares lisas ureterales generada por la inflamación y distensión muscular que provoca la presencia del catéter⁸⁷. La base molecular de la interrupción del peristaltismo ureteral, disminución de la contractilidad muscular y dilatación ureteral parece estar relacionada con el biomarcador *GLI1*, una proteína que forma parte de la cascada de la vía de señalización *hedgehog*⁹¹. Esta vía es impulsada por la liberación local de las proteínas *Hh*, especialmente *Sonic hedgehog (Shh)*, que regula la diferenciación celular y morfogénesis durante la embriogénesis en diversos tejidos, incluyendo uréteres y riñones. *GLI1* constituye un activador transcripcional de esa cascada, que carece de un dominio represivo y el aumento de su expresión sirve como punto de referencia para la señalización activa de proteínas *Hh* en las células y los tejidos⁹¹⁻⁹³. La señalización *Hh* es crítica para el desarrollo de las células musculares lisas del tracto urinario. Se ha demostrado que la inactivación de *Shh* en fetos de ratón da lugar a la pérdida completa de células progenitoras musculares lisas en el mesénquima ureteral y a una reducción significativa de células musculares lisas diferenciadas. Esta inactivación de *Shh* se relaciona también con el desarrollo de hidrouréter y ausencia de peristalsis⁹¹.

Janssen et al⁸⁷ investigaron la relación que existe entre las proteínas *Shh* y *GLI1* con los fenómenos de dilatación, disfunción muscular y aperistalsis que acaecen en el uréter porcino tras la colocación de un CDJ. Su estudio evidenció una ausencia completa de peristalsis ureteral y una disminución significativa en la expresión de *GLI1* en todos los uréteres con CDJ a partir de la semana de cateterización. Asimismo, observaron una correlación significativa entre la inflamación urotelial y dilatación ureteral con la reducción de esta expresión de *GLI1* en las células musculares lisas ureterales. De igual modo, aunque no significativa, se reflejó una correlación entre la disfunción muscular, analizada como disminución de la contractilidad ureteral, y ese descenso de *GLI1*. Estos valores se mantienen durante todo el tiempo de cateterización y se restablecen con respecto a los basales tras tres semanas de retirada del dispositivo. Por consiguiente, la irritación y la excesiva distensión de la pared ureteral por presencia del CDJ pueden ser responsables de la disfunción muscular, mediada a través de la disminución de la expresión de *GLI1*⁸⁷. No obstante, estos efectos descritos podrían no estar regulados exclusivamente por la expresión de esta proteína, debido a que el descenso de *GLI1* tiene lugar de forma más tardía al cese de peristaltismo e inicio de inflamación y dilatación ureterales⁸⁷. Por tanto, es probable que factores neurogénicos como *PGE₂* jueguen un papel

importante como mecanismos adicionales relacionados con la aperistalsis ureteral. En el caso de obstrucciones intestinales, se ha descrito un aumento en la expresión de ciclooxygenasa 2 y PGE_2 como respuesta a una excesiva distensión de las paredes dilatadas del tracto digestivo^{94,95}. Esta distensión resulta en una alteración de la motilidad intestinal, disfunción en la contractilidad e incremento del grosor de la capa muscular lisa, fenómenos similares a los que ocurren en un uréter cateterizado⁹⁴. Dado que las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el comienzo de la onda peristáltica ureteral mediante la regulación de la movilización intracelular de Ca^{2+} ^{69,88,94}, presumiblemente estarían involucradas en los procesos que se desencadenan en el uréter tras la disposición de un CDJ⁸⁷.

En base a todo lo anterior, el mecanismo de acción de los CDJ se basa en la distensión que provocan en el uréter, proporcionando una vía de drenaje de la orina desde riñón hasta vejiga, aliviando los procesos obstructivos, disminuyendo la hidronefrosis que causan y posibilitando el paso de fragmentos litiásicos⁹⁶. Con respecto a esto último, cabe reseñar que la distensión experimentada por la musculatura lisa ureteral se da en toda la longitud del uréter en la que esté presente el CDJ, lo cual incluye el uréter intramural que compone la UUV y el orificio ureteral. Esta relajación de la UUV y del orificio ureteral resulta imprescindible para permitir el paso de fragmentos litiásicos hasta la vejiga y para paliar los procesos obstructivos a ese nivel⁹⁷.

Indicaciones clínicas del CDJ

En cuanto a las indicaciones clínicas de un CDJ, estas se pueden diferenciar de acuerdo a si su disposición cumple un objetivo profiláctico o terapéutico⁹⁸.

- Las indicaciones profilácticas se refieren a la colocación de un CDJ en el contexto de una cirugía o procedimiento endourológico programados. En el tratamiento de litiasis mediante litotricia extracorpórea está indicado su uso en casos complejos como pacientes monorrenos o cálculos de gran tamaño, con el objetivo de mantener el drenaje urinario evitando la formación de una calle litiásica o *steinstrasse*⁹⁹. Sin embargo, las guías clínicas no recomiendan su uso de manera preventiva, pues no aportan beneficios en cuanto a la tasa de éxito y complicaciones posoperatorias¹⁰⁰.
- En relación a procedimientos mediante ureteroscopia semirrígida, tampoco está recomendada la colocación de un CDJ previa a la intervención así como tampoco durante el posoperatorio tras ureteroscopias no complicadas^{100,101}. No obstante, al igual que en litotricia extracorpórea, se han de emplear en el caso de procedimientos en los que exista un riesgo potencial de complicaciones, cuando se haya producido laceración ureteral, sangrado significativo, perforación o haya infección¹⁰². En cuanto a la decisión de colocar un CDJ y el tiempo que habría de permanecer, Schoenthaler et al¹⁰³ han validado una escala para la categorización de las lesiones ureterales acontecidas tras una ureteroscopia semirrígida: *Postureteroscopic Lesion Scale* (PULS), que establece distintos grados de lesión y las recomendaciones de uso y tiempo de CDJ de acuerdo a los mismos.
- Relativo la necesidad de colocación de un CDJ en cirugía retrógrada intrarrenal, la colocación previa rutinaria de un catéter ureteral no se considera necesaria¹⁰⁴. Sin embargo, su uso puede reducir la tasa de dilataciones con balón y prevenir las lesiones de alto grado, derivadas del acceso al tracto urinario superior y/o de la colocación de una vaina de acceso ureteral¹⁰⁴. De igual modo, en aquellos pacientes en los que una baja acomodación del uréter no permita la colocación de una vaina de acceso ureteral, la colocación de un CDJ en un primer acto quirúrgico ocasionará la dilatación pasiva

ureteral que permitirá la realización del procedimiento con vaina en un segundo acto quirúrgico¹⁰⁵. Con respecto a su uso posquirúrgico, dada la incidencia de lesiones ureterales causadas por el uso de vainas de acceso ureteral, salvo en cirugías no complicadas y sin restos litiásicos, sí está indicada la disposición de un CDJ¹⁰⁶. La incidencia de lesiones ureterales asociadas a las vainas de acceso ureteral se estima en un 46,5%¹⁰⁷ y a este respecto, Traxer et al¹⁰⁷ han establecido una clasificación de 5 grados de lesión y recomendaciones en cuanto al período posoperatorio de cateterización de acuerdo a ese criterio.

- La disposición de un CDJ en cirugía percutánea está indicada tanto en combinación con una sonda de nefrostomía como sin ella, en la denominada técnica *tubeless*¹⁰⁸.
- En procedimientos reconstructivos del tracto urinario superior, entre los que se incluye el trasplante renal, está indicado el uso posoperatorio de un CDJ, que tutoriza y deriva la vía urinaria con el fin de reducir el riesgo de complicaciones, mantener el drenaje de orina a pesar del posible edema y favorecer una correcta cicatrización^{109,110}.
- Las indicaciones terapéuticas de un CDJ incluyen circunstancias tales como la descompresión urgente de pacientes que presentan anuria obstructiva, por obstrucción bilateral o que sean monorrenos, siendo una alternativa igualmente válida al catéter la colocación de una sonda de nefrostomía. Igualmente, un cólico nefrítico refractario a tratamiento analgésico también es susceptible a la colocación urgente de un CDJ, hasta la instauración de un tratamiento definitivo¹¹¹.
- En obstrucciones urinarias secundarias a litiasis, cuando se lleva a cabo una terapia médica expulsiva, está indicada la disposición de un CDJ para mantener una diuresis adecuada y preservar la función renal¹¹². Asimismo, un CDJ puede ser la opción terapéutica en obstrucciones ureterales de causa no litiásica, como las secundarias a estenosis intrínsecas de la pared ureteral, a fibrosis retroperitoneal o las obstrucciones derivadas de atrapamientos y compresiones extrínsecas por tumores de origen ginecológico, digestivo, prostático o vesical^{113,114}.
- Un papel muy importante de los CDJ como opción terapéutica es el tratamiento de la hidronefrosis sintomática y de litiasis obstructivas en pacientes embarazadas. La colocación del CDJ asegura el drenaje de orina y protege al riñón hasta el momento en que se pueda efectuar un tratamiento o se resuelva la hidronefrosis^{115,116}.
- Finalmente, el CDJ constituye uno de los tratamientos mínimamente invasivos más eficaces para el tratamiento de la fístula de tracto urinario¹¹⁷.

2.1 Efectos adversos y complicaciones del catéter ureteral doble jota

La disposición de un CDJ ejerce unas repercusiones en el tracto urinario entre las que se incluyen, además de los efectos deseables o terapéuticos del catéter, sus efectos adversos¹¹⁸.

Los efectos adversos de una terapia o medicación se definen como cualquier respuesta nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento. Por tanto, son efectos no deseados, ni intencionados, incluidos los efectos idiosincrásicos que se producen durante el uso adecuado de dicha terapia¹¹⁹.

Las complicaciones, por otro lado, engloban los problemas médicos que se presentan durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a la propia enfermedad, al procedimiento o al tratamiento, o puede no tener relación directa con ellos⁷⁷.

2.1.1 Efectos adversos del catéter ureteral doble jota

Reflujo vesicoureteral (RVU)

La UUV es una estructura crucial que protege al tracto urinario superior de las altas presiones intermitentes en la vejiga. La UUV permite, mediante su apertura transitoria, el paso de la orina a la vejiga y evita el flujo retrógrado hacia los riñones durante la micción. Para el correcto funcionamiento de este mecanismo antirreflujo, intervienen una serie de factores: una adecuada longitud de uréter intravesical, un ángulo oblicuo de entrada del uréter en la vejiga y un desarrollo correcto del músculo liso y matriz extracelular, capaces de comprimir el orificio ureteral. Cualquier anomalía en estos elementos, da lugar a un flujo retrógrado de orina o RVU¹²⁰.

El extremo distal del CDJ, a nivel estructural, constituye un sistema anti-migración, cuya acción consiste en anclarse a nivel de trígono vesical evitando así el desplazamiento proximal del catéter. Para ello, es necesario que el catéter atraviese la UUV en su paso desde el uréter hacia la vejiga. Esto provoca una disrupción del mecanismo antirreflujo de la UUV, que junto con la pérdida de tono muscular tanto a nivel del uréter como del esfínter ureteral, asociada a la presencia del CDJ⁸⁷, causa RVU¹²¹. Ocurre generalmente ligado al aumento de la presión intravesical, circunstancia que se da especialmente pero no exclusivamente, durante la fase de vaciado coincidiendo con la contracción del músculo detrusor. La principal repercusión del RVU es el incremento de la presión intrapiélica que produce en los pacientes la aparición de dolor en el costado o lumbar^{122,123}. La concomitancia de RVU con UTI, de incidencia elevada con el uso de CDJ¹²⁴, favorece la entrada de microorganismos en el sistema colector superior, aumentando el riesgo de pielonefritis^{125,126}.

En presencia de un CDJ, la presión intravesical y su estado de llenado influyen directamente en la presión intrapiélica⁸⁴. A pesar de que en ambas fases se transmite presión hacia el sistema pielocalicial, durante la fase de vaciado el incremento es significativamente mayor que durante la de llenado^{121,127}, transmitiéndose más del 90% de la presión vesical a la pelvis renal¹²⁶. En el estudio de Shao et al¹²⁷, se observaron los aumentos y cambios en la presión intrarrenal en función del volumen y presión intravesicales. Durante la fase de llenado, la presión intrapiélica, que en estado basal es de media 33,07 cm H₂O, asciende a 39,44 cm H₂O cuando la vejiga alcanza su capacidad de distensión máxima, de 41,61 cm H₂O; mientras que, durante la fase de vaciado, cuando la vejiga alcanza los 74,95 cm H₂O, la presión intrapiélica alcanza valores de 65,68 cm H₂O. Eso se traduce en que, durante la fase de llenado, el RVU ocurre con menor frecuencia y es de menor grado en comparación con la fase de vaciado¹²⁷. En cualquier caso, el volumen y presión vesicales mínimos para que tenga lugar RVU es de 171 ml y 20,1 cm H₂O, respectivamente y la presión intrapiélica alcanzada durante la micción excede los 40 cm H₂O¹²⁷. Estas presiones aumentan el riesgo de reflujo pielovenoso, pues este se origina a partir de los 30 mmHg o 40,87 cm H₂O¹²⁷⁻¹³⁰.

Con respecto a la tasa global de RVU en pacientes con CDJ, figura en torno al 62-76%¹²⁸, siendo durante la fase de vaciado del 80%, frente a un 63% durante la fase de llenado¹²⁷. En el estudio de Yossepowitch et al¹²⁸, se describe el tiempo de cateterización como un factor de riesgo en la aparición de RVU, puesto que el 75% de los uréteres sin RVU inmediatamente tras la colocación del CDJ, muestran RVU en distinto grado en el momento de retirada del mismo. Asimismo, a medida que se prolonga el tiempo de permanencia del catéter, el volumen vesical necesario para inducir el RVU disminuye significativamente. Sin embargo, ni las dimensiones del CDJ, ni la edad y sexo del paciente se correlacionan con la tasa y grado de RVU¹²⁸.

El RVU se puede categorizar de acuerdo con la clasificación propuesta por el *International Reflux Study Committee*¹³¹. Establece cinco grados de reflujo para representar el aspecto del uréter, la pelvis renal y los cálices de acuerdo a su apariencia en las imágenes de contraste generadas mediante una cistouretrografía de vaciado (VCUG): I- imagen del uréter no dilatado; II- contraste hasta la pelvis y cálices sin dilatar; III- dilatación de leve a moderada del uréter, de la pelvis renal y de los cálices con pérdida mínima del perfil de los fórnicos; IV- Moderada tortuosidad ureteral y dilatación de la pelvis y los cálices; V- dilatación grave del uréter, la pelvis y los cálices; pérdida de las impresiones papilares y tortuosidad ureteral¹²⁵. El RVU en presencia de un CDJ se da en su mayoría de bajo grado, en el 79% de los casos se corresponde con grado I y un 21% engloba los grados II y III¹²¹.

En cuanto a la repercusión del RVU en los pacientes, el 60% de los mismos experimentan dolor lumbar, así como el 26% sufre dolor en la fosa renal ipsilateral al riñón cateterizado, lo cual, dada la localización anatómica de dicho dolor, podría estar provocado por los incrementos de presión resultantes del RVU¹³².

Dada la alta tasa de aparición de UTI asociada al uso de CDJ¹²⁴, el RVU en estos casos cobra especial importancia, puesto que facilita el ascenso de los microorganismos desde la vejiga hacia el sistema colector superior, pudiendo causar pielonefritis^{125,126}. En casos de reflujo de alto grado, las pielonefritis recurrentes dan lugar a una nefropatía por reflujo caracterizada por la aparición de daños y fibrosis en el parénquima renal causando cicatrices renales, proteinuria y fallo renal^{120,125}.

Finalmente, se ha postulado que la disminución en la actividad peristáltica del uréter puede ser un factor que contribuya a la aparición de RVU. Se ha observado una asociación entre la presencia de RVU incluso de bajo grado, con una frecuencia peristáltica disminuida, sin embargo, no existe suficiente evidencia científica al respecto^{125,133}.

Hidronefrosis

El incremento de presión intrapiélica, motivado por el RVU y por la mera presencia del CDJ en el tracto urinario superior, puede tener un efecto obstructivo, que se traduce en un ascenso del grado de hidronefrosis^{84,85,134-136}. A pesar de que una de las indicaciones del CDJ es aliviar la hidronefrosis originada por un proceso obstructivo o compresivo del tracto urinario⁹⁸, en diversas series clínicas¹³⁶⁻¹³⁸, no se observa una mejora en el 44% de los casos e incluso existe un empeoramiento y en un 2,7-9% de los pacientes, una aparición *de novo*. No obstante, se desconocen los procesos concretos tras la disposición de un CDJ que desencadenan este fenómeno, que pueden estar relacionados con la presencia de alteraciones en el uréter tanto anatómicas como funcionales que dificulten el drenaje alrededor del catéter¹³⁷.

Irritación del trigono vesical

El extremo distal del CDJ descansa en la vejiga sobre una estructura especialmente sensible debido a la presencia de numerosas terminaciones nerviosas, el trigono vesical¹³⁹. El roce del catéter con el urotelio vesical provoca irritación que desencadena síntomas de tracto urinario inferior¹⁴⁰.

La presencia de este extremo distal en la vejiga genera cambios morfológicos y funcionales en la misma^{141,142}. Los CDJ, al igual que cualquier otro cuerpo extraño alojado en el tracto urinario, ocasiona una rápida reacción urotelial que a nivel macroscópico, bajo control cistoscópico muestra una inflamación de aspecto polipoide del orificio ureteral, trigono vesical e incluso de

otras áreas vesicales^{143,144}. Histológicamente se corresponde con tejido hiperplásico, edema urotelial, engrosamiento de la pared, reacción inflamatoria eosinofílica y linfocítica y desorganización de la capa muscular con depósito de colágeno¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Estas alteraciones comienzan a hacerse evidentes entre la primera y tercera semana tras la cateterización y se incrementan a lo largo del tiempo que permanece en el tracto urinario^{84, 98,147,148}. Durante las primeras dos semanas se produce una reacción inflamatoria aguda de tipo eosinofílico como respuesta al cuerpo extraño y a partir de las 4-6 semanas evoluciona en cistitis polipoide o en cistitis eosinofílica linfocítica con edema agudo. Cuando el tiempo de cateterización es superior a los tres meses, la inflamación se cronifica en forma de cistitis quística^{148,149}. La respuesta inflamatoria podría verse potenciada por la aparición de RVU y de UTI¹⁵⁰.

Los cambios funcionales están relacionados con la aparición de espasmos de la musculatura de la vejiga y un aumento de la presión intravesical¹³⁹, que generan un conjunto de síntomas similares al síndrome de vejiga hiperactiva. Es posible que la presencia de un CDJ revele o exacerbe una inestabilidad subclínica del músculo detrusor¹⁵¹.

Las repercusiones de estos cambios consisten en que alrededor de un 80% de los pacientes sufren síntomas de tracto urinario inferior (STUI), categorizados en síntomas de llenado (70%) y de vaciado (76%)^{132,151}. El síntoma de llenado más habitual es un incremento de la frecuencia miccional, seguido por la disuria y la urgencia, que a su vez puede desencadenar incontinencia de urgencia^{147,152,153}. Los síntomas de vaciado consisten en sensación de vaciado incompleta y esfuerzo miccional, registrándose en estudios de uroflujometría, un flujo máximo medio de 22,7 ml/min y un volumen de orina residual de 40 ml¹⁵¹. A pesar de que el estudio de Giannarini et al¹⁵⁴ describe una tolerancia a los síntomas por parte de los pacientes durante la presencia del catéter, el cese de los mismos lo determina el tiempo que tardan en reestablecerse el urotelio y la funcionalidad del m. detrusor una vez retirado el CDJ^{147,151}. Se ha referido la persistencia de los STUI durante hasta dos semanas después de la extracción del catéter^{147,151}. Los STUI se intensifican con la actividad física de los pacientes, puesto que el catéter se desplaza y cambia su posición conforme a los movimientos y posturas de los pacientes, incrementando así su interacción con la vejiga^{132, 151,155}.

La irritación y abrasión constante que ejerce el catéter sobre el urotelio tiene como consecuencia, además de los STUI mencionados anteriormente, la aparición de hematuria, tanto microscópica como macroscópica¹⁵². Esto se debe al traumatismo que provoca esta fricción del CDJ sobre la mucosa del trigono vesical. La hematuria también se produce como resultado de las erosiones en el urotelio ocasionadas por el ascenso del CDJ durante su colocación, con mayor riesgo cuando el cateterismo ureteral se realiza por vía anterógrada a través de un abordaje percutáneo^{152,156,157}. Este signo clínico puede presentarse de forma continua o intermitente, ligado a actividad física, ya que al ser su etiología similar a la de los STUI asociados a los CDJ, se ve intensificado por cualquier factor que promueva los movimientos del catéter dentro del tracto urinario^{154,156}.

Asimismo, el dolor suprapúbico experimentado por casi el 40% de los pacientes se debe en gran medida al efecto del extremo distal del CDJ sobre la vejiga¹³². Dada su presencia asentándose sobre el trigono vesical, el dolor se produce por la estimulación del músculo detrusor de la vejiga y de los receptores adrenérgicos alfa1 (α_1) del trigono vesical, originando contracciones musculares e irritación de esas áreas tan sensibles^{139,158,159}.

La literatura científica no es precisa en cuanto a los mecanismos que desencadena la interacción

del CDJ con el urotelio^{122,160}. A este respecto, Liu et al¹⁶¹ analizaron la relación entre la excreción de glicosaminoglicanos (GAG) en orina y la sintomatología urinaria asociada a los CDJ. Los GAG forman la barrera protectora externa del urotelio y se emplean como marcador en enfermedades urológicas que cursan con una disrupción de la capa urotelial^{162,163}, evidenciándose un aumento significativo de su concentración en orina en procesos morbosos como la infección de tracto urinario y las litiasis^{164,165}. El grupo de Liu evaluó la asociación entre la excreción urinaria de GAG y los valores IPSS y VAS en pacientes con CDJ sometidos a tratamiento con alfuzosina, frente a un grupo control sin medicación. Los resultados evidencian un aumento significativo de la concentración de GAG en la orina de los pacientes una vez colocado el CDJ, así como una correlación positiva entre los GAG y los valores IPSS y VAS. Igualmente, la medicación con alfuzosina disminuyó significativamente tanto los síntomas evaluados, como el nivel de GAG excretado, sugiriendo que la disrupción de la capa de GAG juega un papel en la sintomatología de estos pacientes¹⁶¹. No obstante, se trata del único estudio publicado al respecto y por tanto es necesaria una mayor evidencia.

Espasmos de la musculatura lisa ureteral

La presencia de un CDJ en el tracto urinario, además de modificar la dinámica del flujo urinario, también repercute en la actividad miogénica ureteral⁸⁷. El incremento de presión que se produce como consecuencia de la colocación de un CDJ, tiene como respuesta durante las primeras horas de cateterización, un aumento de la actividad peristáltica ureteral⁸⁸ y durante ese período, se producen espasmos de la musculatura lisa del uréter^{88,89}. Sin embargo, estas ondas contráctiles resultan ineficientes debido a que no tiene lugar una coaptación completa de las paredes ureterales⁸⁴ y tras esta etapa de hiperactividad contráctil, la frecuencia de las ondas peristálticas va disminuyendo progresivamente hasta desaparecer completamente^{84,87,88}. Los espasmos ureterales que tienen lugar como respuesta a un cuerpo extraño se consideran como otra posible fuente de dolor y molestias en los pacientes^{158,166,167}.

Estos espasmos de la musculatura lisa alrededor del CDJ están mediados por la estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 , presentes a nivel ureteral y trígono vesical, que desencadenan estas contracciones tónicas¹⁵⁸. Dada la densidad nerviosa ureteral en túnica adventicia y músculo liso ureteral, que aumenta de proximal a distal, encontrándose la máxima densidad a nivel de la UVV, el dolor en los pacientes sería más acusado a nivel de uréter distal y trígono^{158,168}.

2.1.2 Complicaciones del catéter ureteral doble jota

A continuación, se desarrollarán las complicaciones asociadas con la presencia del CDJ en el tracto urinario y en el capítulo “2.3 Impacto en la calidad de vida de los pacientes portadores de catéteres ureterales doble jota”, se presentarán las complicaciones que se relacionan con la calidad de vida de los pacientes.

Migración y malposición

La malposición del catéter es una disposición intraoperatoria errónea del mismo, mientras que la migración es el cambio de posición de CDJ inicialmente bien colocados¹⁵⁷. Estas dos complicaciones pueden anular los beneficios de un CDJ y empeorar los síntomas relacionados con el mismo, teniendo un efecto obstructivo sobre el sistema colector superior¹⁶⁹.

Un catéter mal posicionado puede estar en situación subpiélica, si el extremo proximal no alcanza la pelvis renal y en posición supravesical cuando el extremo distal se introduce en el uréter. Las causas de esta complicación residen en la técnica quirúrgica, bien por dificultades de ascenso del catéter, uréteres tortuosos y dilatados, o bien por la falta de control sincrónico

endoscópico y fluoroscópico de la técnica¹⁵⁷. Cuando el catéter se encuentra en posición subpiélica, se ha de rectificar recolocando el dispositivo hasta observar la correcta posición del bucle proximal en la pelvis renal. En el caso de que el CDJ se encuentre en situación supravesical, se aplicará la tracción del catéter en dirección distal hasta la vejiga mediante ureteroscopia y pinzas de agarre¹⁵⁷.

A pesar del diseño autorretentivo de los CDJ y de un correcto posicionamiento, la migración distal en la vejiga o proximal hacia pelvis renal, es una complicación que tiene una incidencia de hasta un 8-9,5%^{138, 152,170}. Aunque se desconocen las causas exactas por las cuales tiene lugar este fenómeno, se han descrito múltiples factores que favorecen esta complicación. En primer lugar, la mera presencia del catéter en el sistema colector superior motiva un incremento en la frecuencia de las ondas peristálticas, que propician el movimiento del dispositivo, así como también los movimientos del propio paciente⁸⁸. Por otro lado, y con respecto a las características del CDJ, catéteres de longitud desproporcionada con respecto a las dimensiones de la vía urinaria, así como de diámetros reducidos, aumentan el riesgo de migración. Es por ello que, como se verá más adelante, una adecuada elección de las dimensiones del CDJ no solo es importante para paliar la sintomatología de los pacientes, sino también para evitar migraciones¹⁷¹. De la misma manera, materiales que presentan baja fricción, como las siliconas y los recubrimientos hidrofílicos, van a favorecer este fenómeno^{169,172-174}. Finalmente, la presencia de coágulos y litiasis aumentan el riesgo de migración debido a la tendencia del uréter a su expulsión¹⁷⁵. La migración distal puede rectificarse fácilmente mediante la retirada y recolocación cistoscópica¹⁶⁹. La migración proximal representa un desafío mayor, aunque menos frecuente, con tasas de 1-4,2%¹⁷⁶. La recuperación de un CDJ migrado proximalmente se puede plantear de forma retrógrada por medio de ureteroscopia con una tasa de éxito de más del 90%, siempre y cuando el extremo distal del catéter esté por debajo del borde pélvico¹⁷⁷. Si por el contrario el catéter migrado supera proximalmente el borde pélvico, un abordaje percutáneo proporcionaría mayor éxito que la extracción retrógrada¹⁷⁸. Leibovici et al¹⁵² describen que el uso de un CDJ con sutura anudada al extremo distal permite resolver fácilmente las migraciones proximales evitando técnicas más invasivas.

El principal problema, tanto de la malposición como de la migración, es el comportamiento obstructivo del CDJ, suponiendo un fracaso en el drenaje de orina y siendo causa de UTI, dolor y deterioro de la función renal^{82,179}.

Existe otro tipo de migración menos frecuente, la extraurinaria, que consiste en la salida del CDJ fuera de la vía excretora y esta puede ser parcial, manteniéndose parte del catéter dentro del tracto urinario, o completa. En estos casos, el CDJ se localiza en retroperitoneo, pudiendo acceder dentro de estructuras vasculares^{180,181}. Las principales causas de la migración extraurinaria son la perforación durante la colocación del CDJ o la erosión de la pared ureteral debido a infección o a tiempo prolongados de permanencia del catéter¹⁵⁷. Las migraciones extraurinarias parciales se pueden abordar mediante técnicas endoscópicas, mientras que las completas se resuelven mediante abordaje quirúrgico abierto o laparoscópico, o endovascular, en función de la localización del dispositivo migrado¹⁵⁷. Muchos de estos procesos se desarrollan de manera silenciosa pero representan un serio peligro, especialmente las migraciones intravasculares por el embolismo y el efecto trombótico del CDJ¹⁸¹.

Nudo o bucle en el CDJ

Consiste en una complicación muy infrecuente, de la que se han descrito apenas 27 casos en la literatura científica¹⁸². Se producen en su gran mayoría a nivel de uréter proximal, durante los procedimientos tanto de colocación, como de retirada^{183,184}. Las principales causas son la falta de monitorización fluoroscópica durante la inserción, la elección de un CDJ proporcionalmente largo y el excesivo avance de la guía de seguridad y del catéter dentro de la pelvis renal^{182,185}. El problema que genera este fenómeno es un aumento en la dificultad de retirada y el riesgo de avulsión ureteral que entraña la tracción de un catéter anudado o con un bucle. Entre las opciones para su resolución constan la corrección con una guía rígida y la extracción endoscópica vía retrógrada o anterógrada, que en ocasiones requiere de la sección del nudo con láser¹⁵⁷.

Fragmentación del CDJ

La composición de la orina genera la despolimerización de los materiales de los CDJ ocasionando su debilitamiento y consecuente rotura, que se puede producir de forma espontánea o asociada a la tracción durante el procedimiento de retirada^{137,138}. Esta complicación suele asociarse a tiempos prolongados de cateterización a partir de la incrustación del catéter. Favorecen la aparición de esta complicación la composición de la orina como medio hostil para cualquier biomaterial, las características del material y la reacción inflamatoria secundaria a la inserción y presencia de un cuerpo extraño en el tracto urinario^{138,186,187}. La fragmentación del CDJ ocurre generalmente en las regiones sometidas a mayor estrés mecánico, como los orificios laterales o zonas de bucles y acodaduras¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. La incidencia de esta complicación oscila entre el 0,3% y el 10%, siendo la tasa de fragmentación espontánea y de rotura durante la retirada del CDJ de 1,9% y 1,3%, respectivamente^{137,138}.

Cuando se produce la rotura del CDJ, los fragmentos quedan retenidos en el tracto urinario superior o en la vejiga, causando obstrucción, hematuria, dolor, STUI de llenado y UTI^{189,190}. La extracción de estos fragmentos puede entrañar gran dificultad, considerando que la localización intraureteral de los mismos puede favorecer la formación de acodaduras en el uréter. El abordaje estará condicionado por esta localización, el estado del tracto urinario y la presencia de incrustaciones, que son habitualmente concomitantes con esta complicación^{157,191}.

Biofilm e infección del tracto urinario (UTI)

Con una incidencia de entre el 42 y 90%, la colonización bacteriana del CDJ representa un inconveniente importante, generando la formación de *biofilm* y el desarrollo de bacteriuria y UTI^{192,193}. Las biopelículas o *biofilm* son comunidades de microorganismos, proteínas y polímeros extracelulares altamente estructuradas que crecen activamente en la superficie de un dispositivo^{194,195}. La bacteriuria asintomática, por su parte, se define como la presencia de bacterias en orina a una concentración superior a 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml, sin sintomatología asociada, a menudo acompañada de turbidez anormal o un cambio del olor de la orina. Mientras que la UTI o bacteriuria sintomática, implica una invasión por parte de los microorganismos del tejido del hospedador, con su consecuente reacción inmunológica. Se define por la presencia de $>10^5$ UFC/ml en orina, acompañada de síntomas que incluyen fiebre, dolor localizado dentro del tracto urinario y hematuria, así como disuria, dolor lumbar o suprapúbico, frecuencia, urgencia y aumento de la incontinencia¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Con respecto al *biofilm*, está constituido por la acumulación de microorganismos y sus productos extracelulares dentro de una matriz propia glicoprotéica, formando una comunidad estructurada adherida a una superficie inerte^{194,198}. En cuanto a su proceso de formación, consta

de distintas etapas a lo largo del tiempo. Previo a la adhesión bacteriana, se produce la deposición de una capa condicionante que modifica las características de la superficie del catéter^{199,200}. Esta capa se forma cuando el CDJ entra en contacto con la orina y se precipitan sobre su superficie glicoproteínas, polisacáridos, iones y otras moléculas y componentes presentes en el medio¹⁹⁸. Las bacterias se adhieren a esta capa, en primer lugar de forma reversible, por medio de fuerzas hidrofóbicas y electrostáticas²⁰¹. A esto le sigue la unión irreversible a través de las adhesinas: proteínas y polisacáridos bacterianos expresados en su superficie, que reconocen y se unen a las proteínas que conforman la capa condicionante²⁰². La adhesión bacteriana comienza a partir de las 24 horas tras la inserción del CDJ^{193,203,204}. Ciertas adhesinas, especialmente las fimbrias de *E.coli* y las adhesinas de *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*, tienen receptores para la unión a las proteínas de Tamm-Horsfall (THP), que son las proteínas más abundantes en la orina y que precisamente cumplen una función defensiva del tracto urinario, gracias a que contienen fracciones de manosa en su superficie. Su mecanismo de acción se basa en impedir que las bacterias interactúen con la manosa del urotelio de la vejiga, uniéndose a los factores de virulencia con alta afinidad por la manosa de las especies bacterianas, de manera que forman un complejo THP-bacteria que se excreta por la orina. Sin embargo, en presencia de un catéter, la THP actúa como un mediador de la adhesión bacteriana convirtiéndose en el punto de anclaje para la unión y colonización del CDJ por parte de las bacterias^{195,205}. Asimismo, las adhesinas de bacterias como *E. faecalis* y *S. aureus* interactúan con la capa condicionante por medio de uniones al colágeno^{195,205}. A pesar de que la formación de la capa condicionante es el primer paso para la formación de una biopelícula, Elwood et al²⁰⁰ describieron la capacidad de las bacterias de adherirse también a la superficie desnuda del catéter. El último paso es la conformación del *biofilm* desarrollado, que consiste en grupos de microorganismos separados por espacios intersticiales, que contienen canales de agua que transportan oxígeno y nutrientes para el crecimiento de las bacterias^{194,198}. La unidad básica estructural del *biofilm* es la microcolonia, compuesta por un 10-25% de bacterias y 75-90% de matriz de exopolisacáridos con una superficie áspera, a veces mineralizada^{194,206}.

Una biopelícula establecida está formada por tres capas diferenciadas, la primera que permite la adhesión a la superficie del material, previamente definida como capa condicionante; la segunda es la capa compacta de microorganismos y la tercera es la capa superficial, donde se pueden liberar microorganismos, que bien pueden regresar a la vida planctónica, o bien difundirse sobre las superficies²⁰⁷. Las bacterias libres en la orina son las responsables de la aparición de bacteriuria y de las UTI^{205,208}.

En cuanto a los microorganismos que conforman estos *biofilm*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus sp.* y *Candida tropicalis* son las cepas bacterianas y especies fúngicas que se aíslan más frecuentemente en los cultivos de catéteres ureterales²⁰⁹⁻²¹³. De acuerdo a los estudios de Klis et al²⁰³ y Farsi et al¹⁹⁷, estas biopelículas pueden presentar un único tipo de microorganismo o estar compuestas por dos o más especies patógenas con una ratio de entre el 13-34%.

Relativo al análisis de *biofilm* y bacteriuria asociados a los CDJ, a pesar de una baja sensibilidad del 21-40% y una especificidad del 46-64%, el cultivo es el método de elección para detectar la colonización bacteriana del CDJ y la bacteriuria asintomática, la primera mediante el cultivo directo de fragmentos del CDJ y la segunda con el cultivo de muestras de orina de los pacientes^{192, 195, 197,214,215}. Las tasas de colonización y de bacteriuria asintomática aumentan considerablemente con el tiempo de cateterización ureteral^{138, 195, 197, 203,216}. Con respecto a la

formación de *biofilm* sobre los CDJ, se observa una incidencia de 34,2-66,7% cuando el catéter permanece menos de dos meses, frente a un 62-75,1% en indicaciones de más de 3 meses^{138, 192, 197, 213,217}. Los estudios de Klis et al²⁰³ y Riedl et al²¹⁶ reflejan tasas mayores, de hasta el 98,5-100% de colonización con tiempos superiores a 90 días. Con una tendencia similar, la bacteriuria asintomática oscila alrededor del 7-33% en tiempos de implante inferiores a las 4 semanas, del 21-50% entre las 4 y 12 semanas y cuando el CDJ permanece más de tres meses, la incidencia de bacteriuria gira en torno al 37-54%^{197, 203,218}. Se ha observado un riesgo mucho mayor de colonización bacteriana del CDJ que de bacteriuria asintomática, mostrando un bajo valor predictivo de la bacteriuria asintomática con respecto a la formación de *biofilm* en los CDJ, lo cual implica que en ausencia de bacteriuria no se debe descartar la posible colonización del dispositivo^{83,88,94}. En cuanto a las cepas bacterianas que componen la biopelícula y las presentes en la orina, se ha demostrado una gran discrepancia entre los cultivos de los catéteres y los urocultivos, evidenciando que no existe una correlación directa entre las bacterias que colonizan los catéteres y aquellas causantes de UTI^{203,215}.

El origen de la colonización podría ser la propia orina del paciente aunque también se ha postulado que la fuente de contaminación pueda ser la manipulación del CDJ durante su colocación²¹⁹. Esto podría justificar que en algunas series se observe el doble de incidencia de colonización en mujeres frente a hombres, dada la corta longitud de su uretra y el riesgo de contaminación; así como la presencia altamente frecuente de bacterias Gram positivas (Gram +) en los catéteres, bacterias colonizadoras de manera habitual de la uretra distal y flora vaginal. Otra estrategia posible de colonización es el ascenso de microorganismos a través de la orina a través el orificio ureteral, una vez implantado el dispositivo y motivado en gran medida por el RVU^{157, 195, 197,220}.

Esta vulnerabilidad de los catéteres ureterales a la colonización bacteriana promueve el desarrollo de UTI, que en algunos casos pueden desencadenar complicaciones considerables tales como pielonefritis aguda, bacteriemia y fallo renal^{195,217}. La persistencia de colonias bacterianas sobre la superficie del CDJ contribuye al crecimiento general de las bacterias en la orina, que permite a su vez la adhesión de un número cada vez mayor de patógenos a las células uroteliales, mediando así la infección posterior, que tiene una incidencia que oscila entre el 11% y el 31% de los pacientes con CDJ^{7,174,239,247,248}. Si bien la bacteriuria asintomática suele ser multifactorial, las infecciones urinarias sintomáticas o UTI asociadas a los CDJ suelen ser secundarias a una sola o pocas cepas bacterianas, siendo las más representativas *E. coli*, *E. faecalis*, *S aureus*, *Pseudomonas sp.* y *S. epidemidis*^{221,224,230,246,249}.

La formación de *biofilm* sobre la superficie de un catéter ureteral representa una complicación importante debido a la dificultad que entraña su eliminación^{195,198}. La superficie protectora de exopolisacáridos excretada por las especies bacterianas que conforman el *biofilm*, hace de ellas una comunidad altamente resistente a los fármacos antimicrobianos, en comparación con sus análogas de vida planctónica^{194,195,198}. Los agentes antimicrobianos no son capaces de difundir a través de la matriz del *biofilm* debido a que no pueden penetrar esta superficie de exopolisacáridos²²⁴. Asimismo, se ha observado una supervivencia de las bacterias en un *biofilm* establecido expuestas a concentraciones de antibióticos hasta 1.000 veces más alto que la concentración mínima inhibitoria para sus homólogas en vida libre¹⁹⁴. Esta resistencia es debida, por un lado, por una disminución en su metabolismo, los organismos que proliferan dentro de una biopelícula tienden a tener una tasa de crecimiento más lenta, lo que les permite ser más resistentes a los efectos de muchos agentes antimicrobianos que suelen ser eficaces contra las

bacterias que se multiplican activamente. Por otro lado, estas bacterias son fenotípicamente diferentes a sus análogas planctónicas, por lo que no expresan las mismas dianas terapéuticas contra las cuales se han desarrollado numerosos antimicrobianos^{11,224,225,235}. Adicionalmente, las bacterias dentro del *biofilm* mediante la percepción de cuórum son capaces de percibir cambios del ambiente externo, de comunicarse y de transferir información genética y plásmidos al entorno celular adyacente^{194,195}. Por todo lo anterior, los *biofilm* representan una reserva donde los organismos viables pueden seguir multiplicándose y colonizando otras áreas del CDJ¹⁹⁸.

El tiempo se ha descrito como uno de los principales factores de riesgo en la colonización bacteriana de los CDJ y el desarrollo de bacteriuria asintomática^{226,230,244,246,248}. El grupo de Klis et al²⁰³ observó una correlación entre la permanencia del CDJ y la presencia de urocultivo positivo, cuya tasa aumentaba de acuerdo con esta duración. Estratificando en períodos de 20-30 días, 30-90 días y de más de 90 días, la tendencia de urocultivo positivo fue 7,1 %, 23,6 %, y 47,1%, respectivamente. Esta relación concuerda con diversos autores^{226,244,246}. No obstante, y dado que reflejan un 98% de colonización bacteriana de los catéteres independientemente de la permanencia del CDJ, no evidencian una asociación entre el tiempo y la formación de *biofilm*, al contrario que en estudios de otros autores^{197, 217, 220,222}, en los que demuestran que el periodo de cateterización sí constituye un factor de riesgo para esta colonización de los dispositivos.

Se ha observado un mayor riesgo de colonización de los CDJ de acuerdo con el sexo, presentándose tasas alrededor del 64% en las mujeres, aunque no se traducen en una incidencia más significativa de UTI en comparación con los hombres, cuyos CDJ presentan aproximadamente un 34% de colonización bacteriana^{220,222}. Sin embargo, otros autores no encuentran tal asociación entre el sexo y las tasas de bacteriuria y colonización de los catéteres ureterales^{197, 203,225}.

Además del sexo, edades superiores a los 40 años se relacionan, aunque no de manera significativa, con una mayor incidencia de UTI, pudiendo venir dado por la aparición de obstrucción de la salida de la vejiga, los cambios tisulares de la vejiga y los cambios hormonales que acontecen con la edad^{222,226}.

Finalmente, la inmunosupresión que supone a los pacientes con CDJ, sufrir procesos morbosos concomitantes como el fallo renal crónico, diabetes mellitus y nefropatía diabética, aumenta el riesgo de UTI y de formación de *biofilm*, este mismo riesgo también está presente en embarazadas^{192, 197,222}. Se ha observado en aquellos pacientes con diabetes mellitus o fallo renal crónico una incidencia de bacteriuria 10 veces mayor que el resto de pacientes libres de esas enfermedades²²².

Incrustación

Cualquier material extraño en el tracto urinario actúa como sustrato para el depósito de constituyentes de la orina y para la adhesión bacteriana. La incrustación consiste en el depósito y acúmulo de cristales sobre la superficie del CDJ (**Figura 5**). Se desconoce el mecanismo exacto por el cual tiene lugar la incrustación, que puede generarse tanto secundaria a la formación de una capa condicionante y un *biofilm* en presencia de orina contaminada, como por medio de una adhesión directa de los cristales sobre la superficie del CDJ en un medio estéril¹⁶⁹.



Figura 5. Incrustaciones en el extremo vesical de un catéter ureteral doble jota..

Cuando la incrustación se genera asociada a la presencia de un *biofilm*, se produce la mineralización de este por la acción de las bacterias ureasa positivo, como *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*¹⁹⁸. Estas bacterias secretan la enzima ureasa, que hidroliza la urea, proceso que alcaliniza rápidamente el pH urinario. Este nuevo ambiente alcalino modifica la solubilidad de sales de calcio y magnesio, promoviendo así la precipitación de cristales de hidroxapatita y estruvita (fosfato amónico magnésico), teniendo como resultado la incrustación del dispositivo^{194, 198, 227}. En particular, la actividad ureasa de *P. mirabilis* es capaz de hidrolizar urea a una velocidad 10 veces superior que el resto de bacterias ureasa positivo, siendo por ello una de las especies más representativas de los *biofilm* mineralizados^{195, 209, 228}. Además de la actividad ureasa de ciertas bacterias presentes en los *biofilm*, las proteínas de la capa condicionante, como albúmina, THP y alfa-1-microglobulina, atraen cristales urinarios, por medio de sus cargas eléctricas o bien a través de dominios de unión al calcio que presentan en su superficie^{157, 229, 230}.

Si por el contrario, no está involucrada la actividad bacteriana, la incrustación se puede formar a partir de factores litogénicos del paciente, por lo que juegan un papel importante factores intrínsecos genéticos y metabólicos, originando incrustaciones compuestas, en gran medida, por cristales de oxalato cálcico²³¹.

Relativo a la composición de los cristales, la incrustación es más frecuente en pacientes litiásicos, tal y como evidenciaron los estudios de Robert et al²³² y Rouprêt et al²³³, puesto que el catéter está inmerso y en contacto con la misma orina sobresaturada que da lugar a la formación de cálculos. Además, la composición química de las incrustaciones se corresponderá con la de los cálculos concomitantes²³³ y por tanto la incrustación consiste en un proceso multifactorial en el que intervienen tanto la colonización bacteriana de los CDJ, como el metabolismo de los pacientes²³¹. Asimismo, el estasis urinario y los cambios metabólicos que acompañan a las pacientes gestantes, como la hipercalciuria absortiva secundaria a la producción placentaria de vitamina D y el aumento de la carga filtrada de calcio, favorecen la formación de incrustaciones en aquellas pacientes que requieran una derivación urinaria interna²³⁴.

El periodo de permanencia de los CDJ es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de incrustaciones¹⁷⁰. Las incrustaciones se generan aproximadamente en el 9,2% de los catéteres extraídos antes de 6 semanas, en un 47,5% de los CDJ retirados entre las 6 y 12 semanas y aparecen en un 76,3% de los dispositivos con una permanencia superior a las 12 semanas^{128, 176, 235-238}. A partir de las 12 semanas un 8,6% de los CDJ con incrustaciones,

presentan una obstrucción completa²³⁹. Simulaciones computacionales de dinámica de fluidos han demostrado que la deposición de microcristales comienza en las regiones del catéter que muestran una superficie más irregular, como los bucles y especialmente orificios laterales²⁴⁰. Esto ocasiona una rápida oclusión del canal interno del CDJ y facilita a su vez la adhesión consecutiva de más cristales. Desde los extremos distales del catéter, las incrustaciones van avanzando para finalmente, ocupar el cuerpo central²⁴¹. Una modificación en la arquitectura del catéter, a través de la optimización de la dinámica de fluidos reduciría potencialmente la deposición de incrustaciones²⁴⁰.

Considerando esta evolución de las incrustaciones y con el objetivo de guiar en el tratamiento de CDJ incrustados, calcificados y olvidados, Acosta-Miranda et al²⁴² desarrollaron un sistema de clasificación y un algoritmo de tratamiento de las incrustaciones combinando criterios de localización y volumen litiásico. Este sistema se denomina FECal y establece cinco grados de incrustación: grado I, calcificación lineal mínima en cualquiera de los extremos del catéter; grado II, incrustación circular que recubre completamente cualquiera de los extremos del catéter; grado III, incrustación circular que recubre completamente cualquiera de los extremos del catéter junto con presencia de incrustación lineal en el cuerpo del dispositivo; grado IV, incrustación circular que recubre completamente ambos extremos del catéter; grado V, incrustaciones difusas y de gran tamaño recubriendo tanto ambos extremos, como el cuerpo del catéter.

La presencia de incrustaciones de grado I es habitual y no suele ocasionar obstrucción ni resistencia durante la retirada del CDJ¹⁵⁷. No obstante, la incrustación supone una complicación importante cuando debido a su extensión y gravedad, agrava la sintomatología en los pacientes e impide la retirada del catéter mediante el procedimiento habitual^{239,243}. La extracción de un catéter incrustado requiere de alta experiencia endourológica y puede implicar la realización de múltiples procedimientos quirúrgicos¹⁷⁰.

La principal repercusión clínica de las incrustaciones es el bloqueo del CDJ. El desarrollo de incrustaciones en el canal interno, así como la acumulación de mucina y detritus celular da lugar a la obstrucción interna del catéter^{84,85}. De igual manera, las incrustaciones pueden también ocluir la luz del sistema colector ocasionando la interrupción del flujo urinario y la fijación del CDJ a la pared ureteral. En estos casos, la reducción del drenaje urinario puede llegar a ser completa, provocando la dilatación del tracto urinario, síntomas obstructivos en los pacientes y en el caso de no resolverse a tiempo, pérdida de la función renal^{157,244,245}.

Adicionalmente y como consecuencia de la incrustación, se favorece el desarrollo de otras complicaciones como la infección y rotura del catéter¹⁵⁷. Igualmente, la acción mecánica de las incrustaciones sobre el urotelio intensifica los STUI y la hematuria que sufren los pacientes, debido a que se producen más traumatismos en el urotelio cuando la superficie del CDJ pierde uniformidad^{198,246}.

Síndrome de catéter olvidado

En ciertas ocasiones, no se realizan los seguimientos estipulados de los CDJ, que no se extraen en el momento establecido dando lugar al "síndrome del catéter olvidado". La presencia del dispositivo en el tracto urinario de forma indefinida cronifica los efectos adversos del CDJ^{191,244}. Las incrustaciones constituyen la complicación más representativa de este síndrome, cuyas repercusiones pueden conllevar un deterioro importante de la función renal, incluida la pérdida de la unidad renal y, en raras ocasiones, mortalidad^{247,248}. Esta complicación puede tener

consecuencias médico-legales, al igual que repercusiones económicas, dado que aumenta el coste de manejo de las repercusiones de los CDJ sobre los pacientes²⁴³. Este síndrome se desarrollará con mayor profundidad más adelante en el capítulo “3.3.6 Catéteres ureterales biodegradables” de esta revisión bibliográfica.

2.3 Impacto en la calidad de vida de los pacientes con catéteres ureterales doble jota

Los efectos adversos y complicaciones asociados al uso de CDJ repercuten, además de en el bienestar físico de los pacientes, en su bienestar psicológico y social, teniendo un impacto, tanto individual sobre su calidad de vida, como global a nivel socioeconómico. Hasta el 80% de los pacientes refieren un deterioro en su calidad de vida como resultado de los síntomas causados por el catéter ureteral^{132,249}.

2.3.1 Herramientas para la cuantificación del impacto de los catéteres ureterales en la calidad de vida de los pacientes

Para entender los síntomas y conocer su verdadero impacto, es necesario el uso de herramientas que permitan categorizar y cuantificar aspectos con un gran componente subjetivo como el dolor y las molestias. Solo así, es posible delimitar el amplio espectro de su impacto y abordarlo correctamente para disminuirlo lo máximo posible²⁵⁰.

Los métodos empleados han de ser fiables, estandarizados y validados^{250,251}. Diversas herramientas se han empleado para evaluar la sintomatología asociada a los CDJ y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Entre ellas constan instrumentos generales como el EuroQoL²⁵², escala estandarizada para describir y valorar los estados de salud, independientemente del tipo de enfermedad; así como la Escala Visual Análoga (VAS/VAPS), que expresa con una alta reproducibilidad, la intensidad del dolor en función de la marca del paciente sobre una escala centimetrada²⁵³. Debido al componente psicológico del impacto de los CDJ⁹⁶, para evaluar el estado mental de los pacientes también se ha utilizado la escala de depresión de Beck²⁵⁴.

Igualmente, para evaluar la sintomatología urinaria y sexual, diversos estudios se han valido de escalas más específicas^{250,254,255}. La Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS), consiste en un cuestionario validado que analiza la gravedad de los STUI asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Sin embargo, dada su capacidad de evaluar sintomatología urinaria, se ha empleado en estudios sobre los efectos adversos de los CDJ^{250,256-258}. Los cuestionarios *International Continence Society* (ICSmale) y *Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms* (BFLUTS) cuantifican síntomas de tracto urinario inferior en hombres y en mujeres, respectivamente^{250,259,260}. La afectación de la vida sexual provocada por los CDJ repercute de manera importante en el bienestar de los pacientes y para evaluarla se han empleado, en el caso de los hombres, el Cuestionario sobre la Salud Sexual Masculina (MSHQ) relativo a la disfunción eyaculatoria y el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), que valora cambios en la función sexual²⁵⁴. La disfunción sexual femenina se ha analizado mediante el Índice de Función Sexual Femenina (FSFI)²⁵⁵.

No obstante, el desarrollo y validación de una herramienta específica para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con catéteres ureterales, se llevó a cabo por parte de Joshi et al, cuyo resultado es el *Ureteral Stent Symptom Questionnaire* (USSQ)²⁵¹. Consiste en un cuestionario multidimensional que consta de 6 secciones y 38 ítems en total, que valoran: síntomas urinarios, dolor, salud general, vida laboral, vida sexual y problemas adicionales. Las

preguntas profundizan acerca del tipo de síntomas sufridos, su intensidad y frecuencia, así como otros aspectos de su rutina y estado de salud general. A cada respuesta se le asigna un valor numérico que posibilita el estudio cuantitativo descriptivo y estadístico de los resultados. Con respecto a la sección de los síntomas urinarios, está compuesta por 11 ítems que determinan los síntomas de llenado y vaciado, incontinencia, hematuria, disuria y su repercusión en la vida cotidiana. Por su parte, a lo largo de los 8 ítems relativos al dolor, se emplea una representación de las zonas definidas del cuerpo donde puede existir dolor y así el paciente puede señalar las que siente, asociado a una escala visual analógica que permite indicar la intensidad del mismo. Adicionalmente, se efectúan preguntas para relacionar la localización e intensidad del dolor con la toma de analgésicos y con las distintas situaciones de la vida diaria del paciente de CDJ. En las secciones de salud y vida laboral indagan cómo ha interferido la disposición del CDJ en la actividad laboral y la percepción de su propia calidad de vida. La afectación de la esfera sexual se centra en tres aspectos, el dolor durante las relaciones sexuales, la satisfacción y la disfunción sexual. Como problemas adicionales, se contemplan la presencia de UTI, el consumo de antibióticos y la necesidad de acudir a consulta e incluso una reintervención debido al CDJ^{132,251}.

La validación de este USSQ estableció que la temporalidad para efectuarlo es tras la primera y a la cuarta semana después de la colocación del CDJ y a las 4 semanas tras su retirada^{132, 154,251}. El uso del USSQ no solo permite una evaluación del impacto de los CDJ, sino que representa una herramienta estandarizada para evaluar nuevos diseños de catéter ureteral o tratamientos médicos relativos a los CDJ, que proporciona unos resultados homogéneos y permite su comparación con otros estudios en los que también se emplee este mismo cuestionario^{140,261}. Con el fin de extender el uso de este cuestionario, el USSQ ha sido traducido y validado a diferentes idiomas, entre los que figuran el castellano, francés, alemán, árabe y chino²⁶²⁻²⁶⁶.

2.3.2 Impacto en el bienestar físico de los pacientes

Síntomas urinarios

Los síntomas urinarios, junto con el dolor, son los más comunes, con una frecuencia de presentación de más del 70%^{151,250}. La causa de estos síntomas es la fricción del extremo distal del catéter con el urotelio vesical, que desencadena inflamación e hiperactividad del detrusor vesical^{139,140}. Los síntomas urinarios que se originan son, por un lado, STUI y hematuria^{147,152}. Los STUI se categorizan en síntomas de llenado, síntomas de vaciado y síntomas post-micciones²⁶⁷.

Los STUI que más sufren los pacientes con CDJ y que más se relacionan con las molestias son los síntomas de llenado²⁵⁰. El más común es la frecuencia urinaria, que experimentan alrededor del 50-60% de los pacientes y les obliga a miccionar aproximadamente cada menos de una hora^{152,156}. La urgencia, caracterizada por un deseo imperioso de orinar, se presenta en un 55-86% de los pacientes y desencadena además, con una tasa del 38 al 60%, incontinencia de urgencia^{132, 152, 156,250}, de mayor incidencia en mujeres¹⁵⁶. Casi un 60% de los pacientes sufre nicturia^{132,156}. Con respecto a los síntomas de vaciado y post-micciones, hasta un 80% puede experimentar sensación de quemazón al orinar, disuria, dificultad o molestia al orinar en un 40-52% y sensación de vaciado incompleto en el 76% de los casos^{151,152}. La hematuria macroscópica afecta al 51-69% de los pacientes y el mecanismo que provoca este síntoma es similar al de la urgencia y frecuencia miccional, ya que se relaciona con las erosiones producidas por la fricción del extremo distal del catéter con la mucosa del trigono vesical^{152,156}. Puede presentarse de forma intermitente, ligada a actividad física, o de forma continua. En el 27% de los pacientes, la orina se encontrará visiblemente teñida de sangre con presencia de coágulos, en tal caso pueden acabar produciendo la obstrucción del CDJ y del tracto urinario superior^{154,156,157}.

Se ha descrito una mayor incidencia de los STUI durante el día y con ejercicio físico¹⁵¹, como consecuencia de los movimientos del CDJ dentro del paciente según el individuo cambia de postura o realiza actividades físicas, lo cual incrementa la fricción con el trigono vesical¹²². Chew et al¹⁵⁵ han efectuado un estudio que evidenció un movimiento del CDJ de hasta 2,5 cm ligado a la actividad diaria de los pacientes. La longitud y disposición del CDJ dentro del tracto urinario constituyen también factores de riesgo para estos STUI, se ha observado que cuando el extremo distal sobrepasa la línea media de la vejiga o no forma un bucle completo, se asocia con una mayor presencia de síntomas, puesto que afecta también a la superficie del orificio ureteral contralateral^{154,268,269}. Sin embargo, la evidencia con respecto a la influencia de la longitud del CDJ en los STUI no es concluyente, pues diversos estudios no encuentran una correlación entre la longitud y la posición intravesical del CDJ; ni que esta tenga una influencia en las puntuaciones USSQ relativas a los STUI^{154,270}. En relación a la localización del extremo proximal, Liatsikos et al²⁷¹ describen una menor intensidad de los STUI cuando se sitúa en cáliz superior frente a la posición estándar en pelvis renal, dado que repercute en una menor cantidad de material intravesical. El-Nahas et al²⁷², en contraposición, asocian de manera significativa mayores molestias, además de con la colocación del extremo distal, con la localización intracalicial del extremo proximal del CDJ. Finalmente, se refleja una correlación inversa entre la edad del paciente y estos síntomas urinarios, los pacientes de menor edad padecen más disuria, sensación de vaciado incompleto y hematuria; a excepción de la nicturia, más presente en pacientes añosos, posiblemente ligado al deterioro de la capacidad vesical que acompaña a esta cohorte de pacientes^{156,273}.

En cuanto a la evolución temporal de la sintomatología urinaria, se incrementa a la semana de colocación, una vez se desarrolla la respuesta inflamatoria. Los síntomas persisten durante el tiempo de permanencia del CDJ y una vez se retira este, tardan en desaparecer el tiempo que toma la recuperación del urotelio. Incluso dos semanas después, los pacientes pueden presentar hematuria macroscópica y un 5% de urgencia miccional^{98,147}. Giannarini et al¹⁵⁴ observan una tolerancia de los pacientes a estos síntomas a lo largo del tiempo de cateterización, esto contradice no obstante a otros estudios que describen la persistencia e incremento de la intensidad de los síntomas hasta la retirada del CDJ^{6,169,293}. Un periodo de cateterización prolongado favorece el incremento de *biofilm* e incrustaciones²³⁹, sin embargo, existe controversia en cuanto a su relación con la sintomatología asociada a los CDJ²¹¹. Bonkat et al¹⁶⁷ describen una asociación entre la colonización bacteriana del CDJ y la presencia de STUI, mientras que Betschart et al¹²⁴ muestran, mediante el análisis de la correlación entre la cantidad de *biofilm* y los valores USSQ, que el *biofilm* no es un impulsor principal de los STUI asociados a los CDJ. No obstante, sí evidencian una relación entre el *biofilm* y la hematuria, así como el grado de esta y la mineralización de los *biofilm*. En presencia de incrustaciones la superficie del CDJ pierde uniformidad, incrementando la acción cruenta del catéter sobre el urotelio y repercutiendo por tanto en una mayor incidencia de hematuria^{198,246}. Estos mismos autores han mostrado que a largo plazo, definido como cateterizaciones superiores a las 8 semanas, no existe una asociación entre una mayor masa de *biofilm* y la gravedad de los síntomas si estos se presentan inicialmente de bajo grado, en cuyo caso se mantienen estables a lo largo del tiempo de permanencia de CDJ^{124,211}.

Dolor

El dolor es un síntoma frecuente, que puede aparecer en más del 80% de los pacientes cateterizados^{156,250}. Aunque la etiología exacta del dolor provocado por la presencia de un CDJ continúa siendo incierta^{153,274}, los espasmos de la musculatura ureteral alrededor del catéter, la

irritación del urotelio provocada por su roce con el extremo distal y el aumento de presión intrapiélica por RVU se han descrito como desencadenantes de este síntoma^{122,123, 132, 158,166,167}.

Dada la probable etiología multifactorial de este dolor, se diferencian distintas áreas^{172, 250,275}. El dolor en la zona lumbar, experimentado por un 55-60%, originado por el RVU, al igual que el dolor en la fosa renal al orinar, referido por un 26%-68% de los pacientes^{132, 156,250}. A este respecto, entre un 33% y un 77% de los pacientes experimentan dolor en el costado durante la micción^{152,156}, frente a un 14% que lo sufren de forma constante¹⁵², lo que sugiere una asociación entre este y los aumentos de presión intrapiélica que se originan con el RVU, superiores durante la evacuación de orina¹²⁷. El dolor que tiene lugar en la zona del hipogastrio, denominado como dolor suprapúbico, afecta al 38% de los pacientes debido a la presencia del catéter en la fosa iliaca¹³². Igualmente, se puede reflejar dolor en la ingle y en el área genital con una incidencia del 28-40% y 25-32%, respectivamente^{132, 151,152,250}. Este dolor se incrementa significativamente cuando el CDJ migra distalmente a la uretra proximal¹⁵². De acuerdo con las distintas áreas de dolor, un 24% de los pacientes lo experimenta en una sola región, un 48% en dos y un 16% describe dolor en 3 áreas distintas¹³².

El dolor provocado por los CDJ interfiere con la vida diaria de más del 90% de los pacientes que lo sufren¹⁵⁶. Al igual que los síntomas urinarios, se acentúa con los esfuerzos físicos, de nuevo debido al movimiento del catéter^{122,155}, teniendo como consecuencia que hasta un 70% de los pacientes vea limitadas sus actividades y movimientos, y que solamente un 15% no refiera ningún tipo de dolor al realizar actividad física^{132, 156,250}. Sin embargo, al contrario que en los STUI, se ha observado que la longitud del CDJ y el posicionamiento de su extremo distal en la vejiga no se relacionan con la intensidad de este síntoma^{268-270,276}. Además de la nicturia, el dolor provoca la interrupción del sueño en un 45% de los casos^{156,250}.

Para controlar este dolor, más del 70% de pacientes consume analgésicos, de los cuales, un 38% de ellos lo llevará a cabo durante más de dos tercios del tiempo que permanece el CDJ^{132,156}, ya que este dolor se mantiene mientras el dispositivo está presente^{132, 151,152,250}. El estudio de Leibovici et al¹⁵² relativo al impacto en la calidad de vida de los pacientes con CDJ, reflejó que un cuarto de ellos consumen al menos un analgésico diario durante una permanencia de CDJ de 30 días. Los pacientes más jóvenes se ven más afectados por el dolor, presentando significativamente mayores valores en la VAS y más frecuentemente dolor al orinar y a nivel de la fosa renal. Asimismo, la toma de analgésicos es superior en las mujeres^{154,156}, que presentan significativamente mayor densidad nerviosa a nivel de uréter distal, UUV y pared posterior vesical¹⁶⁸. Finalmente, el análisis de la correlación entre la cantidad de *biofilm* y los valores USSQ, ha mostrado una correlación entre la masa de *biofilm*, el dolor y la toma de analgésicos¹²⁴. Se ha demostrado en estudios *in vitro* y en modelo animal, que las biopelículas causan una importante producción de citoquinas proinflamatorias que provocan una inflamación local, lo que podría agravar el dolor^{277,278}.

Afectación de la vida sexual

La actividad sexual es un aspecto importante de la vida individual, a través de la sexualidad se alcanza placer y liberación física, que proporcionan calidad de vida y longevidad²⁷⁹. Tras la disposición de un CDJ se ve afectada la vida sexual del paciente, con un impacto en su calidad de vida de gran relevancia¹²³. Las causas detrás de este deterioro en la función sexual son los STUI, el dolor, el miedo al mismo durante el coito, y la carga mental, ansiedad y depresión como resultado de esta repercusión física de los CDJ^{253,280}.

El 63% de los pacientes con CDJ aluden problemas en su vida sexual¹⁵², la aparición de molestias asociadas provoca que hasta el 40% de aquellos que son sexualmente activos, cesen por completo su actividad sexual¹⁵⁶. Los principales trastornos que sufren los pacientes son, dolor durante el coito (32-39%), disfunción eréctil, descenso de la libido y del placer y aprensión a tener relaciones sexuales bajo la creencia de que pueden ser perjudiciales para su estado actual de salud^{132, 152,250}. Estos desórdenes no afectan de igual manera a hombres y mujeres^{152, 154,156}.

Para el 42% de los hombres, el CDJ tiene un impacto máximo en su función sexual, que provoca que experimenten dolor durante el coito y la eyaculación, con una incidencia del 32% y del 46%, respectivamente¹⁵². Además, el 20% de los hombres activos sexualmente sufren disfunción eréctil, cuya causa según diversos autores son los STUI ocasionados por el catéter, dada la correlación evidenciada entre este problema y una alteración de los valores IPSS en hombres con CDJ^{152,280}.

Las mujeres con CDJ refieren un deterioro en su vida sexual significativamente mayor que los hombres, un 70% sufre disfunción sexual y para el 66%, los trastornos sexuales derivados de la presencia de este dispositivo tienen un impacto máximo en su vida sexual^{152,255}. El 54% se abstiene del coito debido a la pérdida de libido o a aprensión originada por miedo al dolor o por intentos previos dolorosos de tener relaciones sexuales. Con respecto a esto último, la dispareunia se presenta en un 62%^{152,255}. Esta incidencia significativamente superior en mujeres se debe a que son más propensas a sufrir trastornos sexuales, el 40-45% de la población total de mujeres han sufrido alguna vez disfunciones sexuales, frente a un 2,3% de los hombres^{152,281,282}.

No se ha evidenciado una tolerancia en el tiempo a estos perjuicios y sintomatología de índole sexual, aunque se ha demostrado que desaparecen rápidamente tras la retirada del CDJ¹⁵⁴. Con respecto a las características del CDJ, los datos en la literatura científica no son del todo esclarecedores, pues los estudios de Damiano et al¹⁷² y de Sighinolfi et al²⁸⁰ descartan la relación entre el diámetro y longitud del catéter con el deterioro de la vida sexual de los pacientes, mientras que otros autores afirman que la conformación del extremo distal dentro de la vejiga es un factor agravante de la disfunción sexual, lo cual estaría directamente relacionado con la longitud del CDJ¹⁵⁴.

Infección de tracto urinario (UTI)

Los estudios que evalúan la calidad de vida de los pacientes con CDJ, presentan y analizan la UTI como un problema adicional que incrementa el impacto global de estos dispositivos^{152, 156,251}. La UTI se ha descrito anteriormente como una complicación frecuente asociada al uso de CDJ, con una incidencia del 11%-31%^{136, 152,212}, cuyos síntomas ocasionan un incremento de las molestias, dolor y STUI originados debido a la presencia del catéter en el tracto urinario¹⁹⁵. Hay factores intrínsecos del CDJ y propios del paciente que favorecen la proliferación bacteriana y el desarrollo de UTI: la inhibición del peristaltismo y el RVU, que promueven el ascenso y adhesión de microorganismos, la formación de *biofilm*, el estasis de la orina en uréteres obstruidos y las laceraciones y daños provocados en la mucosa durante la colocación del catéter o los procedimientos quirúrgicos, que favorecen la infección bacteriana del urotelio^{212,220}.

La UTI se caracteriza por provocar fiebre, hematuria, inflamación aguda del urotelio, dolor y STUI como frecuencia, disuria, urgencia e incremento de la incontinencia¹⁹⁵. La concurrencia de infección y de un CDJ en el tracto urinario genera por tanto un efecto sinérgico sobre la sintomatología experimentada por los pacientes, que incrementan a su vez, significativamente, el consumo de medicación para controlarlos¹²⁴. El manejo de esta última incluye antibioterapia,

asistencia a consulta médica, hospitalización y en el caso de no remitir los síntomas, la retirada del CDJ^{136,156}. La retirada temprana del catéter debido a complicación febril acontece a un 5% de los pacientes²¹², aunque esta tasa puede ser mayor, ya que autores como Richter et al¹³⁶, retiraron el CDJ al 17% del total de los pacientes debido a la falta de respuesta a la antibioterapia.

2.3.3 Impacto en el bienestar psicológico y psicosocial de los pacientes

Los seres humanos son entidades completas que abarcan aspectos biofisiológicos, psicológicos, sociales y culturales. Por ello, las repercusiones de los CDJ a nivel psicológico y social tienen un impacto negativo muy importante en la percepción del paciente de su calidad de vida²⁴⁹. Los síntomas físicos interfieren en la vida cotidiana y social del paciente, esto afecta a su bienestar psicológico y tiene como resultado, que un 45% de los pacientes muestren una percepción negativa general de su calidad de vida¹⁵².

Uno de los factores que contribuye a este malestar es la interrupción del sueño y el empeoramiento de la calidad del mismo, de mayor incidencia en mujeres, y que viene provocado por la nicturia y el dolor^{132,156,250}. Además, el 82% de esta población se siente agotada, mientras que un 50% refiere sentirse rara vez tranquila y en paz²⁴⁹. De manera más drástica, un 24% de ellos sufre ansiedad¹⁵², reflejado en el estudio de Ucuzal et al²⁴⁹, que evidenció una reducción significativa de las puntuaciones de salud mental general en los pacientes con CDJ, que se corresponden con un aumento del nerviosismo y sentimientos de depresión. Asimismo, la salud sexual, que se ve afectada en más del 60% de los pacientes, tiene un gran componente psicológico y por ello, el malestar emocional puede ser tanto causa como consecuencia de la disfunción sexual^{152,255}. Los trastornos sexuales son de mayor magnitud en pacientes jóvenes¹⁵⁶.

Con una gran repercusión psicosocial, los pacientes, con la intención de evitar el dolor asociado a los movimientos del CDJ¹⁵⁵, restringen al máximo su actividad física. El 82% admite tener gran dificultad a la hora de hacer un esfuerzo intenso, mientras que un 55% evita hasta actividades físicas ligeras^{96,156}. Estas limitaciones afectan a los aspectos más cotidianos de la vida de los pacientes, incluso actividades básicas como vestirse y asearse²⁴⁹. El grupo de pacientes más afectados son los jóvenes y las mujeres, que además presentan un mayor consumo de analgésicos, lo que sugiere que estos pacientes sufren mayores grados de dolor¹⁵⁶.

La limitación de los movimientos y actividad física desencadena una interrupción de la vida ordinaria y un aislamiento del paciente, afectando al plano familiar, social y laboral^{156,249,251}. Con una incidencia significativamente mayor en mujeres¹⁵⁶, hasta un 27% de los pacientes afectados refiere no disfrutar en ningún momento de vida social y el 50% requiere asistencia por parte de familiares y amigos para desempeñar tareas diarias^{152,249}. Un 45% se ve obligado a reducir horas de trabajo debido a las molestias sufridas, lo cual tiene también un alcance económico^{152,249}. El dolor no es el único responsable de estas restricciones, los STUI juegan un papel importante en este aislamiento social. De acuerdo al estudio fenomenológico de Kelly et al⁹⁶, los pacientes indican que sufren incompatibilidad entre sus actividades cotidianas y sociales, y los síntomas de frecuencia, urgencia e incontinencia; asimismo, aluden sentimientos de incomodidad y vergüenza ligados a esa sintomatología.

Educación de los pacientes

En base a toda la repercusión ocasionada por los CDJ, los pacientes muestran muy poca o ninguna predisposición a someterse a la disposición de un catéter ureteral en futuros procedimientos^{96,118,156}. Considerando que para un 39% de los pacientes la idea de vivir de manera permanente con los síntomas ocasionados por el CDJ es terrible, el 65% no estaría de

acuerdo con volver a someterse a su colocación y el 26% rechaza por completo esa opción^{96,156}. Esta negativa hacia los CDJ es el resultado de los síntomas sufridos y de una falta de información acerca de los procedimientos y los síntomas esperables tras la colocación de un catéter ureteral⁹⁶. De hecho, Joshi et al²⁸³ demostraron que el 80% de los pacientes desea recibir información escrita relativa al CDJ y los síntomas que genera. El impacto de la desinformación sobre la sintomatología es significativo, pues se ha probado que aquellos pacientes que reciben información con respecto al procedimiento y al CDJ, muestran una reducción significativa de la puntuación total del USSQ, así como de las puntuaciones de los síntomas urinarios²⁸⁴. Asimismo, estos pacientes presentan una mayor predisposición a la colocación de un CDJ en el futuro²⁸⁴. Esto se debe a que con la debida información, los pacientes conocen los síntomas habituales y cuándo han de buscar ayuda médica, de esta manera racionalizan la necesidad del CDJ y lo asocian a una conservación de su salud⁹⁶. La formación ideal consiste en, información por escrito con respecto al procedimiento y al manejo de los síntomas ocasionados por el CDJ, así como la disponibilidad de asesoramiento y apoyo médico y psicológico⁹⁶.

2.3.4 Impacto socioeconómico de los CDJ

El uso de CDJ está asociado a una carga económica considerable que viene de los costes indirectos generados por: la incidencia de bajas laborales, el tratamiento médico de las molestias, las hospitalizaciones y las reintervenciones quirúrgicas^{123,251}.

Los síntomas causados por los CDJ pueden ser motivo de baja laboral con un alcance considerable en la productividad de aquellos pacientes activos laboralmente. La repercusión laboral afecta hasta al 57% de los pacientes. Casi la mitad pierde como mínimo un día de trabajo durante las dos primeras semanas, el 20% presentará baja laboral de al menos un día durante los 30 primeros días y el 30% durante los primeros 45 días^{132,152}. Generalmente, durante los dos primeros días, los pacientes permanecen en la cama e interrumpen su rutina durante los cinco primeros. Con respecto a las horas trabajadas, el 45% no trabaja las horas ordinarias, el 53% trabaja durante periodos cortos de tiempo haciendo descansos frecuentemente y el 42%, debido a su tipo de trabajo, experimenta algún cambio en sus tareas¹⁵⁶.

Los costes indirectos generados por el manejo médico de los efectos adversos derivan del tratamiento del dolor y STUI con analgésicos, antiinflamatorios, anticolinérgicos y alfa-bloqueantes; y del tratamiento de la UTI con antibioterapia¹¹⁸. Se han de considerar las visitas a consulta y las hospitalizaciones de los pacientes, que se llevan a cabo por parte del 21% y 15%, respectivamente^{152,156}. Las principales causas de hospitalización son infección, migración del CDJ, disuria y dolor que no remite con tratamiento médico^{152,156}.

Por otro lado, y con respecto al manejo quirúrgico de las complicaciones de los CDJ, el procedimiento más frecuente es la retirada prematura del catéter²⁷⁴. Se practica a un 10-32%^{137,152} de los pacientes y su principal causa es la UTI refractaria a la antibioterapia, seguida por la migración del CDJ, la incrustación, obstrucción y la presencia de restos litiásicos impactados^{137, 152, 156,212}. Finalmente, una complicación con un gran impacto económico y sanitario es el síndrome del catéter olvidado, cuyo manejo genera una carga económica 6 veces superior al gasto medio de retirada de un CDJ en el tiempo establecido de acuerdo con su indicación. Además, esta repercusión económica del CDJ olvidado aumenta de manera proporcional a la duración de la retención del dispositivo²⁴³.

2.4 El papel del catéter ureteral doble jota en el tratamiento endourológico de lesiones intrínsecas benignas de la pared ureteral

Las lesiones intrínsecas de la pared ureteral son los trastornos que afectan a la pared del uréter, también denominados lesiones intramurales. Los procesos ureterales intrínsecos intramurales benignos comprenden tanto desórdenes funcionales, como alteraciones anatómicas de la pared del tracto urinario superior. Los desórdenes funcionales consisten en segmentos aperistálticos de naturaleza congénita o adquirida^{285,286}, mientras que las alteraciones anatómicas intramurales pueden estar provocadas por fenómenos que alteren, bien la continuidad de la pared, como las perforaciones y avulsiones, o bien su morfología y diámetro, como las estenosis ureterales^{103, 107,287}.

2.4.1 Perforación ureteral

La perforación ureteral es una lesión que consiste en la ruptura parcial de la circunferencia ureteral involucrando todo el espesor de su pared^{103,107}. Cuando se detecta una perforación durante un procedimiento endourológico, la imagen endoscópica se caracteriza por la presencia de grasa periureteral y/o retroperitoneo¹⁰⁷. Cuando por el contrario esta rotura es completa, se denomina avulsión, complicación de carácter más grave^{103,107}.

Relativo a la etiología de la perforación ureteral, se pueden diferenciar las causas no traumáticas de las traumáticas²⁸⁸, englobándose dentro de estas últimas los traumatismos abdominales y las lesiones iatrogénicas resultantes de procedimientos quirúrgicos, incluyendo los endourológicos²⁸⁹⁻²⁹¹. La perforación no traumática o ruptura espontánea se produce generalmente próxima a la UPU como resultado de la retención de orina y debilitamiento de la pared ureteral causados por la obstrucción del flujo de orina, sin embargo, en algunos casos no existe una causa evidente²⁹². Se ha descrito como origen principal de la ruptura espontánea, las litiasis ureterales, seguido de neoplasias uroteliales, masas abdominales o pélvicas, anomalías congénitas, fibrosis retroperitoneal, fibrosis post-radioterapia y vejiga neurogénica^{288,291-294}.

La incidencia global de las lesiones ureterales iatrogénicas fluctúa entre el 0,3% y el 1,5%²⁹⁵. La cirugía pélvica representa el 82% de todas las lesiones ureterales iatrogénicas, de las cuales el 73% son de origen ginecológico, con tasas de perforación ureteral que oscilan desde el 0,5% hasta el 10%²⁹⁶⁻²⁹⁹. En cuanto a la perforación asociada a procedimientos endourológicos, las principales series clínicas multicéntricas de "The Clinical Research Office of the Endourological Society" (CROES), describen una incidencia de 0,7-1,6%^{287,300,301}. La perforación ureteral no traumática o espontánea, por su parte, constituye un suceso de muy baja incidencia que solamente se ha reflejado en la literatura científica en forma de series de casos clínicos^{288, 292-294,302}.

La perforación que tiene lugar durante procedimientos endourológicos puede acontecer mediante la introducción y avance traumático de los ureteroscopios e instrumental accesorio, la técnica de litotricia intraureteral, la dilatación ureteral, el uso de vainas de acceso ureteral e incluso durante la litotricia extracorpórea^{102,303,304}. El uréter es un órgano frágil que puede verse dañado durante estas maniobras, pues la distensión que ejercen los equipos e instrumental compromete el flujo vascular, exponiendo la pared ureteral a un mayor riesgo de lesión¹⁰⁷.

El calibre de los ureteroscopios constituye un factor de riesgo en la aparición de la perforación, existiendo una correlación entre el diámetro de los ureteroscopios y la incidencia de lesiones ureterales^{305,306}. Considerando que las series más antiguas reflejaban una tasa de perforación de entre un 12 y un 23%³⁰⁷⁻³⁰⁹, esta relación entre perforación y calibre de los equipos explicaría el

descenso de la incidencia de esta última década, gracias a las mejoras en el diseño de los equipos e instrumental. Estas mejoras incluyen la disminución del calibre y tamaño, extremos acuminados y atraumáticos y el desarrollo de instrumental accesorio hidrofílico y específicamente diseñado para el uréter²⁹⁰. Estos altos porcentajes se pueden atribuir, además de al mayor tamaño de los equipos antiguos, a la inexperiencia de los urólogos en técnicas endoscópicas hace tres décadas³⁰⁷.

Asimismo, las características de la litiasis determinan también un mayor o menor riesgo de perforación, en términos de tamaño, localización y grado de impactación. Se describen mayores incidencias en el tratamiento de litiasis de más de 15 mm, a nivel de uréter proximal y lumbar, e impactadas^{289, 300,310-312}. Esto último se debe a que las litiasis impactadas generan inflamación crónica, edema ureteral y fibrosis intersticial, debilitando la pared ureteral^{313,314}. Igualmente, hay estudios que relacionan un tiempo quirúrgico prolongado y la inexperiencia del cirujano con un mayor riesgo de lesión, puesto que ambos incrementan la manipulación del tracto urinario superior^{306, 310,315}.

En cuanto al uso de vainas de acceso ureteral en ureteroscopia flexible, su disposición genera fuerzas de tracción y distensión a lo largo del uréter. Durante estas maniobras, se puede producir una disrupción de las capas del uréter en un grado variable, desde pequeñas erosiones de la mucosa hasta la avulsión ureteral. Estas lesiones pueden ser detectadas al final de la cirugía retrógrada Intrarrenal. Además, a pesar de la ausencia de cualquier ruptura tisular visible, la distensión que estas provocan induce isquemia; la reperfusión tras su retirada expone al uréter a radicales libres que ocasionan el daño que debilita la pared ureteral^{107,316,317}. Traxer et al¹⁰⁷ describen un 3.3% de perforación en los procedimientos de cirugía intrarrenal realizados con vaina de acceso ureteral, siendo la ausencia de CDJ previo a los procedimientos su mayor factor de riesgo. Concretamente, la disposición de un catéter ureteral 7-10 días antes de los procedimientos con vainas, reduce siete veces el riesgo de lesión ureteral grave, incluyendo la perforación¹⁰⁷. No obstante, a pesar de los beneficios que aporta la dilatación pasiva de los CDJ no se recomienda su uso rutinario ya que no resulta rentable y está asociado con un deterioro de la calidad de vida de los pacientes^{132,318}. Por otro lado, en relación a la realización de ureteroscopia flexible con o sin vaina de acceso ureteral, no existen diferencias significativas en la incidencia de perforación con el uso de vaina y sin ella, con unos porcentajes de 1,1% y 1,2% respectivamente^{319,320}.

Salvo cuando se diagnostica y trata de forma intraoperatoria, los pacientes con perforación ureteral presentan síntomas similares al cólico renal, aparición repentina y persistente de dolor en el costado, náuseas y vómitos^{288,292}. El recuento sanguíneo completo muestra leucocitosis, y el análisis de orina puede mostrar glóbulos rojos y leucocitos²⁹². La extravasación de orina da lugar a irritación peritoneal y a la formación de un urinoma, que a medida que evoluciona en el tiempo puede originar infección y fiebre, urosepsis e incluso septicemia^{292,293,321}. También se ha descrito la aparición de abscesos perirrenales, fallo renal y como resultado de una fuga masiva de orina, síndrome compartimental abdominal, dificultad respiratoria y anuria^{288, 292,293,322}.

La técnica diagnóstica por elección en diagnósticos tardíos o perforaciones espontáneas es la urografía excretora³²³, aunque estudios más recientes optan por la tomografía computarizada (TC) debido a la pobre resolución obtenida con una urografía excretora en un paciente de urgencia que no esté preparado debidamente. Además, proporciona información más precisa sobre la ubicación y el tamaño del urinoma y una evaluación de su progresión^{288,292,293}. En cuanto

al perioperatorio de procedimientos endourológicos, ante la sospecha de perforación, se ha de realizar inmediatamente una ureteropielografía retrógrada (RUPG). La extravasación del contraste yodado confirma la perforación, momento a partir del cual se ha de valorar, bien interrumpir el procedimiento, o finalizarlo bajo un control estricto de la irrigación³⁰³.

En el tratamiento de la perforación ureteral, la primera opción terapéutica es la colocación por vía retrógrada de un CDJ^{303,324,325}. En estos casos, la reparación de la lesión tendrá lugar mediante cicatrización por segunda intención, dado que no hay aposición de sus bordes, por lo que estará mediada por la formación de tejido de granulación³²⁶. Inmediatamente tras originarse la perforación se produce la hemostasia que sella la lesión. Este sellado viene dado por parte del coágulo y de la grasa periureteral³²⁷. Se inicia por tanto una fase inflamatoria en la cual se produce un infiltrado de neutrófilos durante los primeros 3 días, y la formación de restos necróticos en los bordes de la perforación durante la primera semana. A continuación, tiene lugar la formación de tejido de granulación en el que predominan los miofibroblastos y el colágeno tipo 1. Su proliferación y depósito está mediada por la expresión de factores de crecimiento, principalmente TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 3, KGF, VEGF, e integrinas³²⁷. Diversos estudios en modelo animal han descrito una ausencia de regeneración muscular en la cicatrización de lesiones ureterales, apenas existe infiltrado de miocitos y en su lugar, una vez finalizada la remodelación del tejido a las 8 semanas, este está compuesto por miofibroblastos y componentes de la matriz extracelular que generan contracción y retracción cicatricial^{327,328}. Al contrario de lo que sucede con la pared muscular, se produce la regeneración del urotelio, que cierra la lesión de manera segura a las 3-4 semanas³²⁷.

El CDJ por tanto actúa como andamio en esta cicatrización ureteral, manteniendo también el drenaje de orina desde la pelvis a la vejiga y, en aquellos casos en los que se produzca, permite la estabilización y absorción gradual del urinoma^{292,329}. Una vez colocado el dispositivo, se ha de evitar cualquier tipo de instrumentación en el tracto urinario. Cuando no es posible la colocación retrógrada del catéter, se procederá a su colocación a través de un abordaje anterógrado^{324,325}. El drenaje de orina proporcionado por el CDJ es de gran importancia para la prevención del urinoma y tratamiento de la perforación. El estudio experimental de Andreoni et al³²⁷ describe un retraso en la cicatrización de aquellos uréteres con urinoma, que muestran una cicatrización deficiente durante las 8 semanas de seguimiento que tuvo su evaluación. Esto se debe a que la extravasación de orina y su contacto con el tejido en cicatrización provoca un descenso en la expresión de TGF- β 1 y KGF y una disminución de colágeno tipo 1, dilatando los tiempos de regeneración y remodelación del tejido³²⁷.

Con respecto al tiempo de tratamiento con CDJ, en la literatura científica las recomendaciones oscilan entre las 4 y 8 semanas^{103, 107,290}, siendo el más frecuente de 4-6 semanas³¹⁰. Las recomendaciones relativas a las perforaciones observadas durante la retirada de una vaina de acceso ureteral, indican la disposición del catéter durante 3-6 semanas¹⁰⁷. Conforme a la extensión de la perforación y según la clasificación PULS de Schoenthaler et al¹⁰³, el tratamiento de una perforación localizada de grado 3, que involucra menos del 50% de la circunferencia de la pared, consiste en la colocación de un CDJ durante 3-4 semanas, tras las que la regeneración del urotelio y la presencia de miofibroblastos y colágeno sellando la lesión son suficientes para estabilizar de manera segura este grado de perforación^{327,328}. Cuando las perforaciones son de grado 4, con una afectación de más del 50% de la circunferencia ureteral, el tiempo de permanencia del catéter se extiende a 6-8 semanas, tiempo aproximado de cierre completo del defecto^{327,330}. A pesar de la controversia en torno al empleo posoperatorio del CDJ tras

procedimientos endourológicos, debido a los efectos adversos, complicaciones y carga económica asociados a su uso¹⁵¹, la perforación está definida de manera precisa por las guías europeas (EAU)¹⁰⁰ como una complicación y por tanto también, la necesidad de su abordaje mediante la disposición de un CDJ^{100, 103, 306,331}.

En perforaciones espontáneas o lesiones diagnosticadas de manera tardía, se considera igualmente al CDJ como primer tratamiento de elección, y los tiempos de permanencia irán acordes con el grado de complicaciones que presenten los pacientes en el momento del diagnóstico²⁹², que oscilan desde las 4 semanas²⁹², siendo lo más habitual 6-12 semanas^{292,321}, hasta los 2 y 6 meses en pacientes debilitados que cursan con absceso perirrenal, sepsis o trastornos urodinámicos como vejiga neurogénica^{293,302}.

Este tratamiento de las perforaciones con CDJ es factible y eficaz en el 80%-94,8%^{306, 324,325,332} de los casos asociados a procedimientos endourológicos y en el 78% de las roturas espontáneas²⁹⁸. Sin embargo, cuando esta modalidad fracasa, las siguientes opciones terapéuticas son la nefrostomía percutánea, a veces concurrente con la colocación de un CDJ^{293,333} para el drenaje de los urinomas; y la cirugía reconstructiva. La nefrostomía, cuyo objetivo es aliviar la sintomatología de dolor, fiebre y extravasación, no representa un tratamiento definitivo³²¹. En aquellas circunstancias bajo las cuales los abordajes transuretral y percutáneo sean impracticables, la reparación mediante cirugía reconstructiva se valora como modalidad de tratamiento³²⁴. En cuanto a la frecuencia de realización de estas técnicas reconstructivas, suele ser del 5,2-15%^{324,325}. Los métodos quirúrgicos para la reparación de uréteres perforados son la ureteroureterostomía, la ureteroneocistostomía con o sin empleo de psoas, la ureteroneocistostomía con colgajo de Boari en lesiones más extensas, ureterocalicostomía e incluso la transposición ileal mediante ureteroileoplastia, y finalmente la nefrectomía^{109,110,334,335}.

En el entorno clínico, diversos estudios describen el hallazgo de complicaciones, recidivas y fracaso tempranos entre las 4 y 12 semanas tras el tratamiento endoscópico de estenosis en vía urinaria superior^{32,310,354-356}. A partir de los 6-12 meses tiene lugar la posible aparición de complicaciones tardías como estenosis, obstrucción y unidades nefroureterales no funcionales^{33,311,355-357}.

2.4.2 Estenosis ureteral benigna

La estenosis ureteral constituye una alteración anatómica caracterizada por un estrechamiento de la luz ureteral que tiene como consecuencia la interrupción completa o parcial del flujo de orina^{335,339,340}. De acuerdo con su origen, las estenosis intrínsecas se categorizan en congénitas, adquiridas y en malignas o benignas; estratificadas por localización, las estenosis ureterales pueden ser proximales, lumbares y distales^{335,339}. Por su parte, la estenosis congénita es un fenómeno poco frecuente, originado en la embriogénesis que causa hidronefrosis y dilatación del uréter proximal en pacientes pediátricos, cuya causa no está clara^{286,341}. Las estenosis originadas a nivel de la UPU se categorizan dentro del fenómeno conocido como obstrucción de la UPU, que además de estar causado por lesiones intrínsecas de la pared, también se produce por la presencia de vasos polares³⁴². En el caso de estenosis distales, estas causan una dilatación de todo el uréter originando un megauréter. La sintomatología independientemente de su localización en la UPU, UUV o en uréter lumbar, es similar, caracterizada por la dilatación en el área del sistema colector proximal a la estenosis³⁴¹.

Haciendo referencia a las estenosis adquiridas benignas, un primer grupo son aquellas provocadas por alteraciones isquémicas y consisten en estenosis originadas a raíz de la retracción cicatricial tras una lesión de la pared ureteral, que cursa con la formación de una marcada fibrosis intramural^{287, 301,339}. Se producen como consecuencia de un traumatismo durante un procedimiento quirúrgico o radioterápico^{335,339}. Las estenosis de naturaleza no isquémica se relacionan con procesos infecciosos, como la tuberculosis y esquistosomiasis; con alteraciones inflamatorias cuya causa probable son cálculos impactados; o con lesiones acontecidas durante cirugía abierta o endoscópica, incluyendo las derivaciones urinarias^{335, 339,343}. Un último grupo lo conforman las estenosis ureterales idiopáticas, de naturaleza desconocida, que engloban al 20% de las estenosis³³⁵.

Del total de las estenosis adquiridas, más del 70% se corresponde con alteraciones benignas y estenosis de origen iatrogénico^{335,340} y con respecto a estas últimas, el 21% son resultado de procedimientos tanto endourológicos, como de cirugía laparoscópica y convencional, incluyendo los trasplantes renales³³⁵. La estenosis ureteral es la complicación urológica más frecuente en el trasplante renal, cuya incidencia oscila entre el 3% y el 8%³⁴⁴. De acuerdo con su localización, el 73%, el 12% y el 15% se producen en el uréter distal, lumbar y proximal, respectivamente³⁴⁵.

De la misma manera, la estenosis ureteral se ha descrito como una posible complicación tardía de la ureteroscopia, con una presentación igual o inferior al 1%^{287, 290, 325, 336,346}. El mecanismo implicado en el desarrollo de este tipo de estenosis es multifactorial y participan ciertos agentes predisponentes como la isquemia, la fibrosis periureteral provocada por lesiones con extravasación de orina infectada³³⁵, fibrosis intersticial y edema²⁹⁰. A este respecto, las perforaciones ureterales y las litiasis impactadas se han descrito como los principales factores de riesgo para la aparición de estenosis tras ureteroscopia^{290, 313,314,336}. Esto se produce como consecuencia de los cambios inflamatorios inducidos por las lesiones de la pared ureteral, que conducen a un daño isquémico, aumentando las probabilidades de una estenosis posoperatoria³¹⁴. Estas mismas condiciones que predisponen la aparición de estenosis se generan durante la instrumentación y manejo de litiasis impactadas^{336,347}. En referencia a la relación entre perforación y estenosis, el 50% de las estenosis se produce en uréteres perforados durante maniobras endoscópicas²⁹⁰, mientras que un 75% de los uréteres perforados durante un tratamiento ureteroscópico sufren posteriormente estenosis^{290,314}, existiendo una relación estadísticamente significativa entre la zona del uréter perforada y la posteriormente estenosada²⁹⁰. Esta asociación existe independientemente de que se efectúe el tratamiento de las perforaciones con CDJ, pues se ha observado también esta concomitancia en perforaciones tratadas mediante un CDJ durante 4-6 semanas²⁹⁰. La relación entre las lesiones de la pared ureteral y el consiguiente desarrollo de estenosis se explicaría debido a que la cicatrización de la pared muscular del uréter, no se produce mediante una regeneración de la misma, sino por medio de una fibrosis con su ulterior contracción^{327, 339,348,349}.

La estenosis ureteral se considera una complicación mayor³⁵⁰ debido al alcance de los efectos que desencadena, que incluyen dolor, infección, nefropatía obstructiva, e incluso fallo renal con la pérdida de la unidad nefroureteral^{303,335}. El estrechamiento de la luz ureteral obstruye de manera total o parcial el drenaje urinario y como consecuencia de ello, surge un desorden urológico denominado nefropatía obstructiva, que comienza con el incremento de la presión intrapiélica y la consiguiente dilatación e hidronefrosis. A nivel hemodinámico, inmediatamente tras la obstrucción se produce además de la elevación de la presión intrapiélica, una

vasodilatación aferente transitoria que incrementa a su vez el flujo sanguíneo renal mediado por la liberación masiva de PGE₂³⁵¹. Seguidamente, acompañando a este aumento progresivo de la presión intrapiélica, tiene lugar una disminución del flujo sanguíneo renal por una vasoconstricción eferente³⁵². De manera consecutiva, acontece una tercera fase en la que disminuyen tanto la presión intrapiélica, como el flujo sanguíneo renal por la vasoconstricción aferente y eferente mediadas por un incremento de la renina plasmática³⁵³. Esta caída de la presión intrapiélica se genera por el descenso en la producción de orina causado por la liberación masiva de agentes vasoactivos. Los agentes vasoactivos implicados en estos procesos son principalmente la angiotensina II (AG II), los tromboxanos A₂ (TXA₂), la endotelina y la hormona antidiurética (ADH)^{352,354}. Estos sucesos son los precursores de una serie de cambios que conducen a la disminución gradual del índice de filtración glomerular (IFG) y a un deterioro en la funcionalidad renal, que cursa con alteraciones como atrofia del parénquima renal, fibrosis intersticial, atrofia tubular y esclerosis glomerular que pueden culminar en la pérdida total de la funcionalidad del órgano^{335, 352,355,356}.

Para diagnosticar una estenosis, a pesar de que la TC estándar permite su identificación, una ureteropielografía retrógrada o anterógrada, una uro-TC o una ureteroscopia diagnóstica proporcionan más información para definir su localización y longitud. En estenosis cuya etiología sea desconocida, se recomienda efectuar una ureteroscopia con toma de biopsias para tratar de elucidarla. Un renograma diurético con mercapto-acetil-triglicina (Tc99m-MAG3), permite documentar la función renal diferencial basal y confirmar la obstrucción funcional^{335,357,358}. Además de con fines diagnósticos, se considera de importancia valorar la función renal previa al tratamiento de la estenosis, debido a que los procedimientos endourológicos requieren de al menos un 25% de función en la unidad ipsilateral para proporcionar una tasa de éxito aceptable³⁴⁰. Con respecto a técnicas de imagen para el estudio de la lesión, Lee et al³⁵⁹ han descrito que el uso intraureteral del colorante vital verde de indocianina, bajo luz infrarroja, permite la detección de manera eficaz de la estenosis durante su tratamiento mediante cirugía robótica.

Una vez se diagnostica una estenosis ureteral, la selección adecuada de las opciones terapéuticas exige descartar malignidad de la lesión, obstrucción renal concomitante, pielonefritis recurrente y dolor asociado con el deterioro de la función renal^{336,357}. Serán susceptibles a tratamiento quirúrgico o endoscópico aquellas estenosis que estén causando una obstrucción funcional³⁵⁷.

Tratamiento endoscópico

Existen unas indicaciones que han de considerarse a la hora de abordar el tratamiento de las estenosis ureterales mediante técnicas endourológicas. En primer lugar, descartar la malignidad, la presencia de infección activa y evaluar la funcionalidad renal tanto de la unidad afectada como de la contralateral, siendo adecuados aquellos pacientes con una funcionalidad renal superior al 25%^{340,357}. Las características de la estenosis determinan su idoneidad hacia un tratamiento u otro; se beneficiarán de los procedimientos endoscópicos aquellas lesiones de menos del 20 mm, mientras que la cirugía laparoscópica o convencional garantiza mejor pronóstico en las estenosis largas como consecuencia de radioterapia o isquemia^{335, 339,357}. Se describen además mayores tasas de éxito en el tratamiento endourológico de las estenosis cuando estas son de naturaleza no isquémica y se localizan bien a nivel de uréter proximal o distal, presentando menor éxito las estenosis de uréter lumbar³³⁵.

El objetivo de las técnicas endoscópicas es el de crear una discontinuidad en la capa muscular de la pared ureteral estenosada, de manera que se produzca una reparación por medio de una cicatrización por segunda intención. Dado que, como se menciona anteriormente en este mismo capítulo, la cicatrización no se produce por regeneración de las fibras musculares, sino mediante fibrosis y posterior contracción del tejido, es imprescindible que se consiga la sección o ruptura del espesor completo de la pared ureteral^{327, 339,348,349}.

Las dos técnicas endoscópicas reconocidas para el tratamiento de las estenosis benignas inferiores a 2 cm son la dilatación con balón y la endoureterotomía. El primero consiste en, bajo control fluoroscópico, la introducción de un catéter balón hasta el segmento estenosado y su posterior distensión por medio del llenado del balón a una presión determinada, cuyo fin es provocar la ruptura y distensión de las fibras musculares ureterales^{335, 357,360}. Una modalidad más específica, hoy día poco empleada, es el dispositivo Acucise™, que combina dilatación y corte en una misma maniobra. El inconveniente de esta técnica es la falta de control visual directo, por la cual se debería evitar emplearla en determinados segmentos ureterales adyacentes a estructuras que se puedan ver afectadas durante la dilatación o dilatación e incisión, como en las estenosis que crucen los vasos iliacos³³⁵. Estudios experimentales^{349,361} han descrito la ausencia de diferencias significativas en los resultados entre la dilatación con balón convencional y Acucise™, que exhiben unas tasas de éxito de 50-82% y de 30-87%, respectivamente³⁶²⁻³⁶⁴.

La endoureterotomía por su parte, consiste en la incisión, mediante corte frío, electrocauterio o láser Holmium (láser Ho:YAG), de la estenosis bajo visión endoscópica directa^{335, 339,365}. La diferencia con respecto al Acucise™ es que, en este caso, no se produce una dilatación con balón. No obstante, hay grupos que proceden a la dilatación con balón de la estenosis, previa a la endoureterotomía³⁶⁶⁻³⁶⁸. La incisión ha de seccionar todas las capas de la pared ureteral y sobrepasar 2-3 mm la longitud de la lesión, tanto hacia distal como proximal. Atendiendo a las relaciones anatómicas del uréter con órganos adyacentes y estructuras vasculares, la zona de corte dependerá de la localización de la estenosis a nivel ureteral. En general, en estenosis distales, la incisión se efectúa en dirección antero-medial, evitando dañar los vasos iliacos y, por el contrario, en estenosis proximales, el corte se dirigirá lateralmente o postero-lateralmente para de nuevo, evitar lesionar grandes vasos. Ciertos grupos, efectúan dos incisiones en lugar de una^{357, 365,369}. Una vez realizado el corte y para asegurar que la técnica se ha llevado a cabo de forma adecuada, se comprueba la extravasación del contraste en el segmento tratado. Este procedimiento muestra tasas de éxito alrededor de 55-85%^{335,340}. Debido a que evidencia resultados significativamente superiores a la dilatación con balón y a que proporciona un mayor control de la zona de incisión, la endoureterotomía representa a día de hoy la técnica endoscópica de elección para el tratamiento de estenosis benignas inferiores a 20 mm de longitud y superiores a 1 mm de diámetro^{339,340, 357, 363,370}.

La vía retrógrada se llevará a cabo siempre y cuando el acceso y paso mediante guía a través de la estenosis sea posible por medio de un abordaje transuretral. De lo contrario, la técnica de dilatación o endoureterotomía se realizará de forma anterógrada. Igualmente, la disposición de un acceso percutáneo permite, además de la instrumentalización de la vía cuando falla el abordaje retrógrado, recuperar la función renal en los casos en los que la obstrucción la haya comprometido³⁵⁷. La vía anterógrada es especialmente importante en el tratamiento de la estenosis postrasplante renal, dado que la neoureterocistostomía se realiza frecuentemente a

nivel del ápex vesical, la intubación ureteral retrógrada puede ser una maniobra complicada, debido a la angulación y localización del neomeato^{371,372}.

Está indicada, inmediatamente tras la realización de estas técnicas y en el mismo acto quirúrgico, la disposición de un CDJ. El uso del catéter se fundamenta en promover una adecuada cicatrización ureteral, prevenir la aparición de urinomas, drenar la orina y evitar la recurrencia de la estenosis^{335,339}. No existe en la literatura científica consenso en cuanto al tiempo de permanencia del CDJ, siendo la duración más habitual la de 6-8 semanas^{339, 367,373-375}. No obstante, los CDJ pueden provocar inflamación que interfiera con el proceso cicatricial y síntomas urinarios que requieran de una retirada prematura del dispositivo^{335,339}. Además, por parte de nuestro grupo de investigación, se ha observado de manera experimental en modelo porcino, que tiempos de 3 semanas proporcionan los mismos resultados en cuanto a cicatrización ureteral que 6 semanas, lo cual alude a la posibilidad de reducir el tiempo de cateterización³⁷⁶. Con respecto al calibre, tampoco existe uniformidad en el diámetro del CDJ, que oscila desde los 5 Fr, 6 Fr, 8 Fr, hasta los 7 Fr/14 Fr del CDJ de endopielotomía^{377,378}. El diámetro del catéter no parece estar relacionado con la tasa de éxito de estas técnicas, de hecho, los resultados de nuestros dos estudios en modelo porcino sugieren que la eficacia de la endoureterotomía es independiente del calibre del CDJ, inclinándose en favor de una reducción del diámetro del catéter para una menor sintomatología asociada^{328,379}.

Tratamiento con catéter ureteral doble jota

Cuando el paciente no es candidato para cirugía, bien porque presente un mal pronóstico o alguna enfermedad sistémica por la cual someterlo a anestesia general suponga un gran riesgo, se puede considerar la colocación de un CDJ a largo plazo con sus respectivos recambios periódicos³⁵⁷. Este tratamiento, cuyo objetivo es asegurar el drenaje de orina y proteger al riñón, no solo se circunscribe a estenosis de carácter maligno puesto que se ha descrito, aunque en menor número de pacientes, su uso en lesiones benignas^{371,372}. En el caso de que las circunstancias que impiden el abordaje quirúrgico se resuelvan, constituye también una medida temporal de mantenimiento para el alivio de la sintomatología asociada a la estenosis^{357,380}. Esta opción terapéutica podría beneficiar a los pacientes trasplantados, puesto que a pesar de que el tratamiento de primera línea sea una neoureterocistostomía o la anastomosis de la pelvis renal al uréter nativo, la inmunosupresión a la que están sometidos supone una contraindicación para estos procedimientos quirúrgicos, puesto que algunos de estos fármacos tienen una acción pro-fibrótica e isquémica³⁷¹. En estos pacientes, la primera colocación del CDJ viene precedida por una dilatación con balón y la instrumentalización del tracto urinario se realiza habitualmente por vía anterógrada^{371,372}. Con el objetivo de asegurar un mayor drenaje de orina o en aquellos casos en los que un CDJ fracasa, algunos autores emplean dos catéteres en tándem, que consiste en la disposición de dos CDJ paralelos en la unidad nefroureteral estenosada^{371,372}. Con una alta heterogeneidad, los tiempos de recambio del CDJ oscilan entre los 6,8 meses a los 12,8 meses^{371,381} y la tasa de éxito en torno al 80% en seguimientos a corto plazo (<12 meses)^{372,381}. Las causas de fracaso de esta modalidad terapéutica son la recurrencia de la estenosis una vez retirado el dispositivo, la retención de uno de los catéteres cuando están dispuestos en tándem y la incrustación del CDJ³⁷².

Cirugía reconstructiva convencional y laparoscópica

El manejo quirúrgico, tanto laparoscópico como convencional, se determina en función de la localización y longitud de la estenosis. En el caso de estenosis distales, suelen repararse mediante una ureteroureterostomía directa con psolización vesical, mientras que las

proximales requieren técnicas más avanzadas tales como la ureteroneocistostomía con flap de Boari, trasposición ileal, transureteroureterostomía y autotrasplante renal²⁹⁶. Está indicado el tratamiento mediante ureteroureterostomía en las estenosis de 2-3 cm, mientras que en las de 4-5 cm la técnica ideal es la ureteroneocistostomía y las estenosis de 6-10 cm se deben tratar mediante flap de Boari^{335,357}. De igual manera que en la reparación quirúrgica de las perforaciones y avulsiones ureterales, el procedimiento de referencia incluye el uso de un CDJ como tutor durante la cirugía y para reducir el riesgo de complicaciones, mantener el drenaje de orina evitando la obstrucción por edema y favorecer una correcta remodelación tisular durante el período posoperatorio²⁹⁶.

Ingeniería tisular

La ingeniería tisular (IT) constituye una estrategia prometedora a la hora de mejorar los resultados de la cirugía reconstructiva, cuyo objetivo es reemplazar el tejido dañado por medio de sustitutos biológicos órgano-específicos que proporcionen una reparación tanto estructural como funcional³⁸². El componente principal de esta disciplina son los andamios, compuestos de biomateriales biodegradables que representan la matriz sobre la cual tiene lugar la regeneración tisular. Los andamios, compuestos de biomateriales biológicos, sintéticos o híbridos, pueden ser andamios celularizados *in vitro* o acelulares, cuya recelularización tiene lugar post-implantación por parte del tejido nativo³⁸². Asimismo, es de especial importancia el uso de agentes bioactivos que estimulen el crecimiento celular y la angiogénesis, especialmente a nivel ureteral, cuya vascularización linear segmentaria le confiere gran tendencia a desarrollar áreas isquémicas^{382,383}.

El objetivo de la IT a nivel ureteral es el de disponer de matrices que se comporten a modo de neuréteres que permitirían resolver estenosis largas o isquémicas con mayor éxito que las técnicas mencionadas anteriormente. Inicialmente se comenzó a evaluar a nivel experimental andamios tubulizados no celularizados de origen biológico, principalmente procedentes de submucosa de intestino delgado, matrices de vejiga urinaria, de origen vascular y uréter descelularizado³⁸². Sin embargo, los resultados del uso de este tipo de andamios en defectos superiores a los 20 mm no han sido satisfactorios, dado que la colonización celular acontece por migración desde los extremos hacia el centro del neuréter³⁸⁴. Adicionalmente, a pesar de que la alta porosidad de los materiales biológicos favorece la infiltración celular, también facilita la filtración de orina, con efectos nocivos sobre las células. Se han desarrollado también andamios sintéticos de policaprolactona e híbridos, con propiedades más impermeables que los anteriores. Aún así, los andamios no celularizados han presentado una tasa alta de fracaso que los ha hecho caer en desuso en favor de las matrices celularizadas *in vitro*³⁸².

Los andamios celularizados tubulizados *in vitro* previo a su implantación, facilitan la regeneración tisular incrementando la viabilidad de los injertos³⁸². Un factor decisivo en la celularización de estos andamios han sido las células madre. Inicialmente se emplearon procedentes de médula ósea con buenos resultados *in vivo* en cuanto a regeneración urotelial y de células musculares lisas³⁸⁵. Posteriormente se ha optado por las células mesenquimales procedentes de adipocitos autólogos, de extracción más inocua que las anteriores y que proporcionan una buena diferenciación celular y neovascularización³⁸⁶. Los cultivos de las células para estos andamios se llevan a cabo en medios que promuevan su diferenciación a músculo liso y urotelio, empleando incluso la transfección con plásmidos para la expresión de un fenotipo con actividad contráctil³⁸². Con respecto a los andamios, principalmente se emplean de origen biológico, procedentes de vasos sanguíneos o matrices de vejiga urinaria,

proporcionando ambos buenos resultados en cuanto a crecimiento, diferenciación celular y regeneración³⁸⁷.

Un aspecto fundamental en la IT de uréter es la neovascularización y en un esfuerzo por mejorar los resultados relativos a la angiogénesis, se está evaluando hoy en día la técnica en dos pasos o preimplantación³⁸². Se basa en implantar el andamio durante 2-4 semanas a nivel subcutáneo o en el omento, ya que se ha demostrado *in vivo* en su implantación como injerto ureteral una mejora en la vascularización y una adecuada reconstrucción ureteral^{383,388}. No obstante, a pesar de mostrar resultados prometedores, la IT en uréter no está exenta de limitaciones, incluyendo el desarrollo del segmento ureteral con actividad peristáltica y la falta de estudios clínicos³⁸².

3. Estrategias para disminuir los efectos adversos y complicaciones asociados a los catéteres ureterales doble jota

3.1 Racionalización del uso del catéter ureteral doble jota

La manera más eficaz hoy día de reducir el impacto producido por los CDJ es realizar una adecuada indicación de uso. En la práctica clínica habitual es frecuente emplear un catéter ureteral tras un procedimiento endourológico para prevenir las posibles complicaciones^{287,389}. No obstante, excluyendo las indicaciones claras como lesión ureteral, restos litiásicos, o pacientes en riesgo, su uso rutinario es controvertido actualmente³⁹⁰. Las guías de la European Association of Urology (EAU) de urolitiasis desaconsejan la disposición de un CDJ tras ureteroscopias no complicadas y precisan que su uso estará indicado en casos de: pacientes gestantes, con diátesis hemorrágica o monorrenos, presencia de fragmentos residuales, hematuria significativa, extravasación urinaria, obstrucción ureteral, bacteriuria, tras el tratamiento de litiasis infectivas o quimiolisis percutánea¹⁰⁰. La posibilidad de obviar el uso del CDJ permite evitar sus efectos adversos, complicaciones asociadas y el impacto que tienen sobre la calidad de vida de los pacientes, así como reducir el tiempo quirúrgico, suprimir el procedimiento endoscópico de retirada y mitigar el gasto sanitario que conlleva^{98,123}.

Sin embargo, existe una gran ambigüedad en la literatura científica en torno al concepto de procedimiento endourológico no complicado³⁹¹. De acuerdo con la encuesta de Auge et al³⁹², casi un 70% de los urólogos califican más del 70% de sus ureteroscopias como rutinarias y son diversos los estudios que han analizado las posibles ventajas y repercusiones que derivan de omitir la disposición del CDJ en este tipo de procedimientos^{253, 390,393,394}. Los resultados de recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis a este respecto^{253,393,394}, describen una mayor incidencia de dolor, STUI y hematuria en aquellos pacientes con CDJ tras litotricia ureteroscópica, frente a los pacientes sin este dispositivo. Asimismo, la inserción del catéter incrementa el tiempo quirúrgico y no supone ninguna ventaja significativa en cuanto a la tasa libre de litiasis, consumo de analgésicos, complicaciones posoperatorias e incidencia de UTI^{253,393,394}. Con respecto a esta última, se han reflejado tasas significativamente mayores de infección en pacientes con CDJ²⁵³. Sin embargo, no toda la evidencia científica se inclina en favor de una reducción del uso de los CDJ. Las visitas no programadas a consulta, al servicio de urgencias y las hospitalizaciones se incrementan en ausencia de CDJ posoperatorio^{391,395,396}. En particular, se produce un incremento del riesgo de visitas médicas no programadas del 60% durante los primeros 30 días posquirúrgicos, en aquellos pacientes sin CDJ en comparación con aquellos sometidos a la inserción de un catéter ureteral³⁹¹. La revisión sistemática Cochrane de Ordonez et al³⁹⁰ de 2020, a pesar de reflejar una mejora de las molestias y de la calidad de vida de los pacientes sin CDJ tras el tratamiento de litiasis mediante ureteroscopia, concluye que el nivel de evidencia es muy bajo en base a los estudios publicados hasta la fecha y enfatiza en la necesidad de más investigación relativa a la toma de decisiones en torno a la colocación de un CDJ.

Cabe destacar que existe una brecha entre las recomendaciones basadas en la evidencia científica y la práctica clínica contemporánea con respecto a la decisión de colocar catéteres ureterales³⁹⁰. Los resultados del estudio de la CROES de Muslumanoglu et al³⁹⁷, acerca de los beneficios y riesgos del uso posoperatorio de los CDJ, muestra que se colocan CDJ en aproximadamente el 80% de los tratamientos endoscópicos de cálculos renales y el 60% de cálculos ureterales, con una variación general de 29-96% entre países, siendo la tasa de colocación de CDJ en Estados Unidos del 93%. La decisión de su uso continúa siendo a criterio del propio cirujano, mediante un enfoque individualizado en cada paciente, siendo el tiempo

quirúrgico, las complicaciones intraoperatorias, los cálculos impactados, la carga litiasica, pacientes monorrenos, edad, presencia de CDJ prequirúrgico y el uso de anticoagulantes, los factores en los que se fundamenta más frecuentemente esta decisión³⁹⁷. A este respecto, Bower et al³⁹⁸ han desarrollado un algoritmo basado en la evidencia para definir las indicaciones específicas para la colocación de un CDJ, de acuerdo con las características del paciente, del procedimiento y los resultados del mismo. Este sistema ha mostrado su seguridad y eficacia en 250 pacientes, mostrando una reducción de las complicaciones, reintervenciones y hospitalizaciones en los pacientes sin CDJ posoperatorio tras la litotricia ureteroscópica³⁹⁸.

El tiempo de permanencia del CDJ tiene una importante repercusión en los pacientes y por tanto debe ser el menor posible que permita mantener la efectividad del catéter, que depende del procedimiento y la causa por los cuales sea necesario^{98, 123, 132, 151, 154, 239,272}. No existe suficiente evidencia con respecto al tiempo óptimo de cateterización tras un procedimiento endourológico para litotricia, las guías europeas recomiendan que no supere las dos semanas tras la intervención¹⁰⁰.

Una selección adecuada de las dimensiones del CDJ y su correcta colocación en el sistema colector también ayudará a paliar las molestias ocasionadas en los pacientes^{154, 157,269}. La conformación del extremo distal dentro de la vejiga, sobrepasando la línea media vesical, se ha descrito con anterioridad como un factor de riesgo que incrementa la sintomatología y dolor^{154,268,269}. Asimismo, aunque exista discordancia en la literatura científica, ciertos autores han descrito también la influencia en estas molestias, del posicionamiento del extremo proximal del catéter y su longitud, teniendo esta última también repercusiones en la tasa de migración y malposición del CDJ, cuando no es proporcional al sistema colector del paciente^{270-272,274}. Una adecuada colocación del CDJ exige un control sincrónico radiológico y endoscópico de las maniobras que permita comprobar la disposición de cada extremo del CDJ¹⁵⁷. Con respecto a la longitud del catéter, la elección adecuada se hace en función de la longitud ureteral, medida desde la UPU hasta la UUV mediante técnicas de imagen de contraste como la TC, la urografía excretora, de manera intraoperatoria por medio de una ureteropielografía retrógrada con la ayuda de un catéter medidor o una guía, o vía endoscópica con un catéter de marcas^{171,399,400}. La práctica habitual consiste, no obstante, en determinar la longitud del CDJ en función de la altura del paciente^{269, 399,401}, lo cual de acuerdo al estudio de Jeon et al¹⁷¹, no se correlaciona con la longitud del uréter y por tanto no es una estrategia que permita predecir con precisión la medida correcta de un CDJ⁴⁰⁰. En relación al diámetro del CDJ, diversos estudios describen la independencia entre el diámetro del catéter y la incidencia de sintomatología asociada^{154, 172,173,402}, además de una mayor tendencia a migrar por parte de los dispositivos de diámetro inferior¹⁷². Sin embargo, dos estudios recientes, de Cubuk et al⁴⁰³ y Taguchi et al²⁵⁶, muestran que la inserción de catéteres de 6 Fr incrementa de manera significativa las molestias asociadas, en comparación con dispositivos de 4,7-4,8 Fr, recomendando el uso de CDJ de diámetros reducidos.

3.2 Tratamiento médico

Una vez colocado el CDJ, a la hora de minimizar la sintomatología que provoca, en la práctica clínica se adoptan dos tipos de estrategias. Por un lado, y generalmente ante CDJ calcificados, incrustados, migrados, fragmentados, fiebre recurrente o dolor intratable, se recurre al manejo quirúrgico mediante la retirada, recambio o sustitución del CDJ por otro dispositivo u otra opción terapéutica como la nefrostomía percutánea⁴⁰⁴. Por otro lado, y de manera rutinaria, se opta por el abordaje de los síntomas y dolor de manera no invasiva mediante su tratamiento

farmacológico^{404,405}. Para ello se emplean, tanto de forma sistémica, como local por medio de instilaciones e inyecciones intravesicales, diversos medicamentos siendo los principales los analgésicos y antiinflamatorios, los alfa-bloqueantes, los anticolinérgicos y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa^{118,122}.

3.2.1 Analgésicos y antiinflamatorios

El dolor representa uno de los síntomas más prevalentes de los pacientes con CDJ¹³² y para mitigarlo se emplean de manera habitual los fármacos analgésicos metamizol, paracetamol, butilbromuro de escopolamina, opioides y fenazopiridina^{118,404}. Igualmente, dada la inflamación producida en el urotelio por la presencia del CDJ, los antiinflamatorios se consumen para mejorar la sintomatología urinaria y reducir el dolor, siendo los que se emplean con más frecuencia, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)^{118, 404,406}. A pesar de su uso rutinario en clínica, la evidencia científica relativa a su eficacia como monoterapia o en combinación con otros fármacos es muy escasa¹¹⁸.

3.2.2 Alfa bloqueantes

Los alfa bloqueantes son fármacos empleados de manera habitual y eficaz en el tratamiento médico expulsivo de litiasis y para facilitar el descenso de los cálculos tras litotricia extracorpórea⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹. Su mecanismo de acción reside en que actúan como antagonistas de los adrenoceptores α_1A y α_1D , localizados a nivel ureteral, del trigono vesical y de la uretra; teniendo como resultado una reducción de las contracciones del músculo liso ureteral y su consecuente relajación⁴¹⁰. De la misma manera, los alfa bloqueantes contribuyen al alivio de los síntomas asociados a los CDJ, dado que parte del dolor y estos síntomas urinarios se originan a partir de los espasmos ureterales alrededor del catéter y de la irritación del trigono vesical por la presencia del extremo distal^{158,411,412}.

Varios estudios han analizado el rendimiento de los alfa bloqueantes en la reducción de las molestias en los pacientes y han evidenciado la eficacia de estos fármacos en la disminución de los síntomas urinarios y el dolor⁴¹³⁻⁴¹⁷. El metaanálisis de Zhang et al⁴¹³ muestra una mejora significativa por parte de los alfa bloqueantes de los dominios USSQ de STUI, dolor y salud general, síntomas de vaciado, IPSS y puntuaciones del índice de QoL. No obstante, no encuentran una mejora significativa de los trastornos sexuales ni del rendimiento laboral; al contrario que en el metaanálisis de Deliveliotis et al⁴¹⁷, en el que también reflejan una mejora en los índices de salud sexual y productividad laboral. Además, diversos estudios^{158,418} describen una disminución del dolor durante la micción, lo cual sugiere que estos fármacos, por medio de la relajación del cuello vesical y de la uretra prostática, promueven una reducción de la presión intravesical de vaciado y con ello la disminución del RVU y el dolor que este origina.

Las principales sustancias empleadas en el tratamiento de los síntomas relacionados con los CDJ son la alfuzosina, tamsulosina, doxazosina, terazosina y silodosina, aunque la alfuzosina y la tamsulosina son las que más se han analizado en la literatura científica^{405, 413,414,419}. Con respecto a las diferencias entre estos dos fármacos, Dellis et al⁴²⁰ muestran que ambas son igualmente efectivas para el tratamiento de la sintomatología urinaria y el dolor en ausencia de efectos secundarios, mientras que He et al⁴²¹ encuentran los efectos terapéuticos de la alfuzosina y de la terazosina superiores a la tamsulosina. En contraposición, el metaanálisis de Kwon et al⁴¹⁴, además de confirmar la efectividad de los alfa bloqueantes para disminuir la intensidad del dolor y STUI, constatan una eficacia ligeramente mayor de la tamsulosina con respecto a la alfuzosina. Los autores atribuyen esta diferencia a la distribución de receptores α_1D a nivel ureteral, cuya

mayor densidad se localiza en uréter distal, y a la selectividad de cada uno de los fármacos. La tamsulosina es un alfa bloqueante selectivo de los receptores α_1A y α_1D , mientras que la alfuzosina es un fármaco alfa bloqueante de receptores α_1 no selectivo⁴²², por lo que de acuerdo con este estudio, la tamsulosina debe su superioridad terapéutica a una mayor afinidad por los receptores diana de este tratamiento⁴¹⁴.

3.2.3 Anticolinérgicos

Parte de la sintomatología sufrida por los pacientes con CDJ es similar a la que desencadena el síndrome de vejiga hiperactiva, que consiste en urgencia, frecuencia e incontinencia de urgencia^{139,140,151}. Estos síntomas resultan de la contracción involuntaria del detrusor vesical, mediada por los receptores muscarínicos⁴²³. Los fármacos anticolinérgicos o antimuscarínicos, bloquean específicamente los receptores muscarínicos de acetilcolina generando una relajación vesical y se emplean en el tratamiento de los síntomas de llenado provocados tanto por el síndrome de vejiga hiperactiva, como por la presencia de un CDJ en el tracto urinario^{261,424,425}. Al igual que con los alfa bloqueantes, ciertos autores sugieren que adicionalmente, la relajación que causan de la vejiga contribuye a disminuir la presión intravesical y con ella la presión transmitida a pelvis renal durante la micción, reduciendo así el dolor causado por el RVU^{405,426}.

Las sustancias más empleadas son solifenacina, tolterodina y oxibutinina^{258,427,428}. Se ha evidenciado que el consumo de oxibutinina y tolterodina preoperatorios ayuda de manera significativa y sin efectos secundarios notables, a reducir la incidencia de STUI y su grado⁴¹⁹. En cuanto al uso de estos fármacos como tratamiento posoperatorio tras la disposición de un CDJ, han demostrado una mejora significativa de los síntomas urinarios, intensidad de dolor e índices de calidad de vida de los pacientes^{261, 424, 427,429,430}.

3.2.4 Anticolinérgicos y alfa bloqueantes: terapia combinada

Con el objetivo de aunar las ventajas proporcionadas por parte de los anticolinérgicos y alfa bloqueantes, en la inhibición muscarínica del detrusor vesical y en el bloqueo de los receptores α_1A y α_1D del uréter, trigono y uretra, diversos estudios han evaluado el posible efecto beneficioso de la terapia combinada de ambos fármacos^{258, 405, 424, 427,428,431,432}.

En la comparativa entre anticolinérgicos y alfa bloqueantes, cabe destacar que en el estudio aleatorizado de El-Nahas et al⁴³³ se evidencia una superioridad de la solifenacina frente a la tamsulosina en el alivio de sintomatología asociada a los CDJ; todos los dominios del cuestionario USSQ resultaron significativamente superiores, a excepción del índice de disfunción sexual. Sin embargo, otros estudios no muestran diferencias significativas entre los anticolinérgicos y los alfa bloqueantes, mostrándose ambos igual de efectivos en la reducción de los síntomas urinarios y del dolor^{427,431,432}. A este respecto, la revisión sistemática de Wang et al⁴²⁷, en la que se analiza la eficacia de la solifenacina en monoterapia, comparada frente a su combinación con tamsulosina y frente a la tamsulosina en monoterapia; describe la seguridad y eficacia de esta primera en la disminución de los índices USSQ. No obstante, no genera una mejora significativa en comparación a su combinación o monoterapia con tamsulosina, de la misma manera que no se evidencia una ventaja significativa del empleo de tamsulosina con respecto a solifenacina.

En cuanto a su uso conjunto, hay estudios que muestran que la combinación de tamsulosina y solifenacina u oxibutinina superan significativamente a la monoterapia de cada fármaco, en la mejora de los síntomas de llenado, la disfunción sexual y productividad laboral^{424,426}. Sin embargo, la terapia combinada no disminuye los índices de dolor ni de salud general de los

pacientes. Las revisiones sistemáticas de Yan et al⁴³⁴ y de Zhang et al²⁵⁸, confirman este efecto sinérgico de la terapia combinada de tamsulosina con solifenacina o tolterodina, con disminuciones significativas de las puntuaciones IPSS, en comparación con pacientes sometidos a monoterapia. Sin embargo, en estas dos publicaciones, los criterios de inclusión son heterogéneos, se seleccionan indistintamente de la herramienta de evaluación de los pacientes y del tipo de antimuscarínico y alfa bloqueante empleados^{258,434}. Adicionalmente, Liu et al⁴³⁵, observan que la superioridad que presenta la combinación de tamsulosina y solifenacina sobre los STUI y el dolor, tiene lugar durante los primeros 4 días, momento a partir del cual su acción es equivalente a la monoterapia. Tampoco reflejan una reducción de la hematuria ni de la frecuencia con ninguno de los fármacos.

En contraposición, hay estudios que muestran una equidad en la eficacia de ambas terapias^{427,431,432}. En el estudio aleatorizado controlado de Dellis et al⁴³², comparan el uso de solifenacina, tamsulosina y la combinación de ambas, frente a un grupo placebo control. Cabe destacar que se efectuaron las evaluaciones mediante USSQ de acuerdo al protocolo de Joshi et al²⁵¹, permitiendo mostrar que los tres tratamientos se mostraron significativamente mejores en el alivio de los síntomas asociados a CDJ que el grupo placebo. No se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos o su combinación. La revisión sistemática de Wang et al⁴²⁷, mediante el análisis de estudios que evalúan mediante el USSQ, la eficacia de la monoterapia y terapia combinada de solifenacina y tamsulosina describen que, aun a pesar de que ambos fármacos son efectivos en la reducción de la sintomatología asociada a los CDJ, su combinación no refleja ninguna mejora significativa. Concluyen que son necesarios más estudios aleatorizados controlados en los que el USSQ sea la herramienta de evaluación de los pacientes, para poder obtener mayor evidencia científica respecto a los efectos de la terapia combinada⁴²⁷.

3.2.5 Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (5-PDE-Is)

Los 5-PDE-Is habitualmente se emplean para el manejo de la hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, de los STUI y la obstrucción de la salida de la vejiga, relacionadas con la hiperplasia prostática. Además, se han mostrado eficaces en el tratamiento médico expulsivo de litiasis ureterales distales^{405,436,437}. Dado que los receptores de la 5-fosfodiesterasa están presentes en uréter distal, trigono y cuello de la vejiga, su inhibición tiene efectos beneficiosos para los STUI asociados a los CDJ⁴³⁶. La relajación del uréter reducirá los espasmos y la relajación de vejiga y cuello vesical, los síntomas irritativos y de llenado^{436,437}. Se ha comprobado la capacidad del sildenafil, frente a un grupo placebo, de mejorar significativamente todos los dominios del USSQ, salvo la vida laboral, con una tasa de efectos adversos del 6,25% que incluyen dispepsia, sofocos y rinitis⁴³⁷. En cuanto a la comparativa con alfa bloqueantes y anticolinérgicos, el tadalafil se comporta de manera significativamente superior a la tamsulosina en el alivio del dolor y la mejora de la salud sexual, sugiriendo su utilidad en pacientes sexualmente activos que padezcan sintomatología urinaria⁴³⁶. Sin embargo, la combinación de tadalafil con silodosina y solifenacina, no ha evidenciado ninguna ventaja significativa en la mejora de los síntomas frente a la terapia combinada de estos dos últimos fármacos⁴⁰⁵.

3.2.6 Pregabalina

La pregabalina, homólogo más potente de la gabapentina, es un análogo estructural del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Con actividad analgésica y antiepiléptica, la pregabalina es una sustancia segura que ejerce su acción reduciendo la liberación de ciertos neurotransmisores, como glutamato, noradrenalina y sustancia P⁴³⁸. Tanto la gabapentina como la pregabalina se han aplicado en el tratamiento de diversas afecciones de dolor crónico, como

la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética, el dolor inflamatorio, el dolor central y los dolores de cabeza^{439,440}. Dado que la gabapentina se ha empleado con resultados favorables para tratar diversos trastornos del tracto urinario inferior como la vejiga hiperactiva^{441,442}, Ragab et al⁴⁴³ llevaron a cabo un estudio para analizar la acción de la pregabalina en la sintomatología asociada a los CDJ, evaluando tanto su acción individual como en combinación con solifenacina. Los resultados de este estudio indican una reducción significativa del dolor por parte de la pregabalina tanto sola como en combinación con un antimuscarínico, mostrando su potencial aplicación para el tratamiento de los síntomas asociados a los CDJ⁴⁴³.

3.2.7 Administración tópica intravesical de fármacos

Además de la administración oral de los fármacos para evaluar su acción sistémica, algunas series clínicas han valorado la acción tópica de algunas de estas sustancias aplicadas vía intravesical. Beiko et al⁴⁴⁴ llevaron a cabo un estudio con 5 grupos aleatorizados en los que se instiló en la vejiga, oxibutinina, lidocaína alcalinizada, ketorolaco y una sustancia control, respectivamente. Los grupos de oxibutinina y ketorolaco evidenciaron una reducción significativa del dolor lumbar una hora tras la administración, sin embargo, el resto de los ítems evaluados con respecto a los STUI no mostraron ninguna mejora significativa en ninguno de los grupos de estudio con respecto al control. Relativo a administraciones tópicas, Roberts et al⁴⁴⁵ instilaron a través de un catéter ureteral abierto, lidocaína alcalinizada a nivel de pelvis renal y uréter proximal y en su análisis frente a un grupo control, no observaron ningún beneficio significativo hacia el dolor y síntomas de vaciado.

Además de las instilaciones, ciertos fármacos han sido puestos a prueba mediante su inyección cistoscópica alrededor del orificio ureteral ipsilateral cateterizado. En este sentido, se ha evaluado un protocolo de 5 inyecciones de 2 ml de ropivacaína al 0,5% alrededor del orificio ureteral, comparándolo con un grupo control de inyecciones de suero salino⁴⁴⁶. En este estudio se describe una reducción significativa del dolor y síntomas de vaciado desde las 8 horas tras la inyección hasta el momento de retirada de los CDJ. Basándose en las contracciones tónicas ureterales y del músculo detrusor como origen de los síntomas asociados a los CDJ, la inyección perimeatal de toxina botulínica tipo A, un potente inhibidor de la liberación presináptica de la acetilcolina, ha sido investigada mostrando una reducción del dolor y del consumo de analgésicos, aunque la evidencia a este respecto es escasa hoy día⁴⁴⁷.

3.3 Estrategias de mejora de los catéteres ureterales

3.3.1 Características del catéter ureteral ideal

Los catéteres ureterales son una herramienta esencial en la práctica clínica urológica diaria y desde que Finney⁷⁹ describió el primer CDJ en 1978, ha existido una búsqueda continua del catéter ureteral ideal. Este autor postuló que el dispositivo debe proporcionar un adecuado drenaje de orina, no migrar, evitar la incrustación y la UTI, no provocar ninguna reacción inflamatoria ni síntomas en el paciente, ser económico y fácil de colocar y de retirar^{79,448}. No obstante, a pesar de constituir dispositivos médicos indispensables, el uso de los CDJ continúa estando asociado a efectos adversos y diversas complicaciones como el malestar en los pacientes, la adhesión bacteriana y el desarrollo de incrustaciones⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰. El objetivo actual de la investigación relativa a catéteres ureterales es alcanzar un rendimiento similar al de los *stents* cardiovasculares: obtener un dispositivo que combine perfecta eficacia durante su permanencia, sin efectos adversos ni complicaciones asociadas^{448,449,451-453}. Las características que, de acuerdo con la bibliografía científica consultada, debería cumplir un catéter ureteral ideal están recogidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1
Características de un catéter ureteral ideal
Promover un adecuado drenaje de la orina ^{448,451-453} , siendo efectivo para aliviar obstrucciones tanto intraluminales, como extraluminales ⁴⁵⁴ .
Estabilidad y durabilidad de las propiedades mecánicas del catéter durante el tiempo de cateterización ^{449,450,453} .
Los materiales han de ser biocompatibles y seguros, que aseguren la tolerancia por parte del paciente y prevengan la ulceración, erosión e inflamación uroteliales ⁴⁴⁹⁻⁴⁵² .
El diseño debe suprimir las causas de molestias en los pacientes, evitando el RVU, el dolor y minimizando los síntomas irritativos y urinarios ^{451,452,454} .
El catéter ha de presentar la flexibilidad, la rigidez, la lubricación y el coeficiente de fricción adecuados que faciliten su inserción, recolocación y retirada, así como su ascenso a través de las obstrucciones, asegurando el bienestar del paciente ⁴⁴⁹⁻⁴⁵² .
Inhibir la adhesión bacteriana, formación de <i>biofilm</i> e incrustaciones sobre la superficie del dispositivo, así como el desarrollo de UTI ^{18,31,470-472} .
Ser biodegradable, omitiendo la necesidad de un procedimiento adicional para retirar el catéter y suprimir el síndrome del catéter olvidado ^{145,451-453} .
El diseño del catéter debe prevenir su migración ^{450,451} .
Ha de ser posible su monitorización bajo control radiológico y ultrasonográfico ^{145, 450,454} .
Tanto los materiales, como los metabolitos que induzcan no deben ser citotóxicos, mutagénicos, antigénicos o carcinogénicos ^{453,456} .
Poseer la tecnología que le dote de capacidad para liberar sustancias fármacoactivas, cuyo fin engloba la reducción de las molestias en los pacientes, de la hiperplasia urotelial, de la incrustación, <i>biofilm</i> e infección y que además, le otorgue la posibilidad al catéter de aplicar terapia tópica adyuvante ⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹ .
El catéter debe mantener todas sus características tras el proceso de esterilización ⁴⁴⁹ .
Permitir un tiempo prolongado de permanencia sin secuelas ni afectación o disminución de las propiedades y bondades del dispositivo ^{448, 450,452} .
Tener un coste razonable ^{448, 450,454} .

Las investigaciones experimentales y clínicas que se están llevando a cabo en este campo han proporcionado avances que han permitido mejoras en el diseño y materiales de los catéteres, modificaciones de sus características físicas y el desarrollo de nuevos recubrimientos; sin embargo hasta la fecha ninguno de estos progresos científicos ha dado lugar al catéter ureteral ideal^{449,450,455}. Se han identificado tres pilares tecnológicos que juegan un papel clave en la consecución de un catéter ureteral ideal y en cuya mejora se centran los diferentes grupos de investigación relativos a catéteres ureterales: diseños, biomateriales y recubrimientos^{457,458}.

3.3.2 Diseños

En respuesta a las repercusiones que tienen los efectos adversos y complicaciones de los CDJ en la calidad de vida de los pacientes, se han desarrollado distintos diseños de catéteres enfocados principalmente en la reducción o abolición del RVU, disminución de la irritación del urotelio

vesical y mejora del confort^{448, 450, 455,458}. Gran parte de estos diseños se basan en modificaciones del extremo distal, tales como la incorporación de válvulas antirreflujo, sustitución del extremo vesical por estructuras menos voluminosas o su supresión completa para conformar catéteres intraureterales^{143,144, 153,459-461}.

Membranas y válvulas antirreflujo

Las membranas y válvulas antirreflujo son dispositivos incorporados al extremo vesical de un CDJ de diseño estándar, con el objetivo de impedir el reflujo intraluminal desde la vejiga a través del canal interno del catéter. Se diferencian dos tipos, los CDJ con membrana antirreflujo y la válvula antirreflujo polimérica^{459,460,462} (**Figura 6**).

El CDJ con membrana antirreflujo es un diseño conformado por un CDJ a cuyo extremo distal se ha integrado una membrana transparente de silicona en forma de bolsa^{459,462,463}. Este diseño se encuentra disponible para uso clínico hoy día y su mecanismo antirreflujo se basa en el funcionamiento de la membrana como una válvula de dirección única, permitiendo solamente el movimiento de orina anterógrado con repercusiones mínimas sobre la presión y la resistencia al flujo⁴⁶³. La membrana, que abraza la salida del canal interno y los orificios laterales, se colapsa ante incrementos de la presión intravesical, circunstancia especialmente notable durante la micción, y bloquea así el ascenso de la orina impidiendo el RVU intraluminal⁴⁶³. Esta estructura genera una limitación en este diseño al no permitir su inserción por vía anterógrada⁴⁵⁹. En condiciones *ex vivo* ha demostrado una reducción de la transmisión retrógrada de la presión intravesical que es del 95% en los CDJ estándar, aunque a su vez también se observa una disminución de su capacidad de drenaje¹²⁶.

Con respecto a su rendimiento a nivel clínico, la serie de 46 pacientes de Ahmadzadeh et al⁴⁶⁴ muestra una disminución significativa del RVU y del dolor durante la micción, mejorando significativamente la comodidad de los pacientes. Los autores sugieren que el descenso de las molestias puede deberse a un menor daño sobre el urotelio de la vejiga por parte de la membrana. De igual manera, en el estudio prospectivo aleatorizado de Ecke et al⁴⁵⁹, los pacientes con este dispositivo, en comparación con el CDJ estándar, presentan significativamente menor grado de hidronefrosis, menor tasa de recambio de catéter, refieren menos dolor suprapúbico y lumbar durante la micción, y en ningún caso califican este diseño como más molesto que un CDJ. Interpretando el dolor lumbar durante la micción como resultado del RVU, este estudio concluye que la disposición del CDJ con membrana antirreflujo es un procedimiento coste-efectivo que proporciona una reducción significativa de los efectos adversos en los pacientes. Sin embargo, estos resultados no concuerdan con los de Ritter et al⁴⁶⁵, que por medio del cuestionario USSQ no evidencian diferencias significativas en los síntomas ni en la calidad de vida de los pacientes con este diseño frente a un CDJ estándar, a pesar de proporcionar este primero, una reducción significativa del RVU.

Se ha evaluado asimismo este diseño en la ureteroneocistostomía mediante la técnica Lich-Gregoir para trasplante renal. Se describen tasas bajas de complicaciones, la recuperación temprana del peristaltismo y la ausencia de diferencias significativas en la incidencia de RVU e UTI. Los estudios son escasos y con bajo nivel de evidencia, con lo que estos resultados podrían atribuirse también al uso de catéteres de pequeño calibre y a una realización correcta de la técnica Lich-Gregoir⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸. Finalmente, el análisis del CDJ como factor de riesgo de UTI y de nefropatía por virus BK en trasplante renal, no muestra diferencias significativas en la incidencia

de infección urinaria y de viremia BK entre la presencia o ausencia de membrana, aunque estas tasas sean inferiores en los pacientes con CDJ con membrana antirreflujo⁴⁶⁹.

La válvula antirreflujo, desarrollada por Park et al, consiste en un dispositivo polimérico que se acopla al extremo vesical del CDJ, formado por una cavidad interna y dos valvas, de 5,3 mm de longitud y 2,8 mm de diámetro⁴⁷⁰. Conformada mediante impresión tridimensional, está compuesta por Tango Plus FLX980, un material altamente elástico y de textura gomosa. El mecanismo de este dispositivo se fundamenta en la diferencia de presiones entre uréter y vejiga, se mantiene abierto siempre y cuando la presión intraureteral sea superior a la intravesical, de lo contrario, si se incrementa esta última, la válvula se ocluye imposibilitando el flujo retrógrado de orina⁴⁷⁰. Su valoración en laboratorio evidenció que a presiones intravesicales a partir de los 50 cm H₂O, la válvula reduce hasta 8 veces la probabilidad de reflujo intraluminal en comparación con un CDJ estándar⁴⁷⁰. Las repercusiones que tiene este dispositivo sobre el flujo anterógrado son mínimas y el paso de una guía a su través no provoca daños ni deformaciones notables⁴⁷⁰. Kim et al⁴⁶⁰ evaluaron *in vivo* la eficacia de esta válvula antirreflujo ensamblada con un CDJ estándar, en modelo porcino. El RVU se analizó mediante una cistouretrografía de vaciado simulado (SVCUG) y reveló grados de RVU significativamente menores en presencia de la válvula antirreflujo, en comparación con su homólogo convencional. No obstante, aunque de menor grado, el RVU continúa presente con una tasa del 18%, puesto que, de nuevo, este dispositivo no impide el RVU extraluminal. Los autores también describen un descenso significativo del flujo intraluminal a través del catéter y la válvula tras las primeras 12 horas, probablemente debido a la hidratación del polímero. Se trata de un estudio agudo de 24 h de duración con solo un ejemplar, por lo que existen ciertas limitaciones a la hora de interpretar la efectividad del dispositivo, así como las potenciales complicaciones a largo plazo, como la posible obstrucción de la válvula debido a incrustaciones^{229,471}.

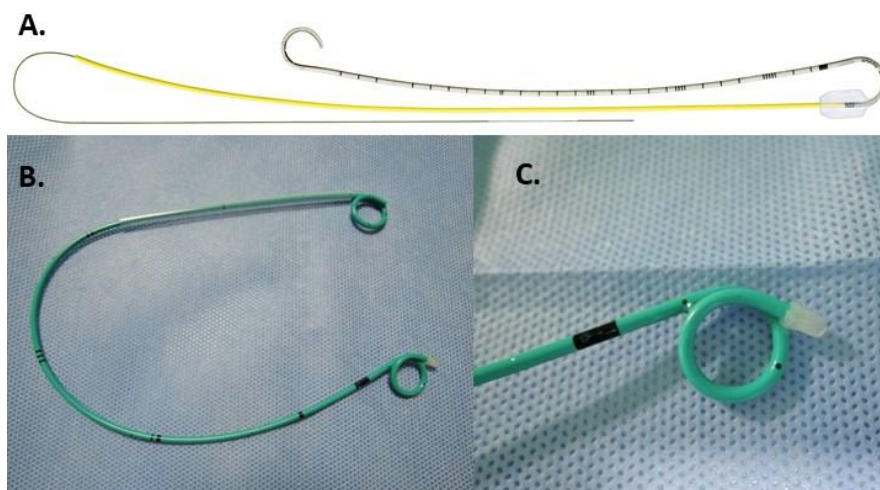


Figura 6. Catéteres ureterales doble jota antirreflujo. **A.** Membrana antirreflujo. **B.** Válvula polimérica antirreflujo. **C.** Detalle de la válvula antirreflujo.

Modificaciones del extremo distal

Los catéteres ureterales que presentan modificaciones en su extremo distal persiguen un objetivo común, la reducción de material a nivel de la UUV y trígono vesical para mitigar las molestias en los pacientes derivadas de la fricción con el urotelio en esas áreas^{143, 153,461,462}.

Con el objetivo de evitar la retirada cistoscópica de los CDJ, se ha desarrollado un CDJ con aplique magnético conformado por un imán de dimensiones de entre 7 y 9 Fr y de forma cilíndrica, fijado a su extremo distal por medio de una sutura⁴⁷². Para la extracción del CDJ, se introduce un catéter con punta magnética; en contacto con el extremo distal del CDJ, los dos imanes se acoplan permitiendo la extracción del CDJ mediante tracción⁴⁷². Las evaluaciones clínicas del catéter Magnetic Black-Star (Urotech®, Alemania) mediante USSQ y escalas visuales analógicas han revelado una menor incidencia de dolor y molestias durante la extracción con el uso de este sistema, especialmente en hombres^{472,473}. El tiempo de extracción es también significativamente menor en comparación con la retirada convencional mediante cistoscopia⁴⁷². Sin embargo, posee el inconveniente que la aparición de incrustaciones en el aplique metálico anula este sistema magnético de extracción⁴⁷³.

La modificación del extremo distal del catéter Tail stent (Boston Scientific Corporation, EE.UU.) consiste en un adelgazamiento progresivo de su diámetro en dirección distal. Estos diseños, de 32 cm de longitud, presentan un diámetro a nivel piélico de 7 Fr y a medida que alcanzan el extremo distal, disminuyen su calibre hasta los 3 Fr, diámetro con el que atraviesa la UUV⁴⁶¹. Al contrario que los CDJ estándar, este extremo vesical no presenta conformación de bucle, sino rectilínea. La finalidad de esta innovación es minimizar la cantidad de material presente a nivel de la UUV y trigono vesical⁴⁶¹. La investigación *in vitro* llevada a cabo por Olweny et al⁸⁶ relativa al drenaje proporcionado por distintos diseños de catéter ureteral, evidenció que el flujo de orina a través del Tail stent (Microvasive Urology/Boston Scientific Corporation, EE.UU.) es similar a los diseños de CDJ convencionales. Este diseño ha mostrado resultados clínicos favorables, ocasiona un 21% menos de sintomatología de tracto urinario inferior que un CDJ estándar de 7Fr⁴⁶¹. Sin embargo, no supone ninguna mejoría significativa del dolor lumbar y suprapúbico e induce un grado similar de inflamación urotelial, valorado a nivel endoscópico en el momento de la retirada del dispositivo.

Se ha procedido asimismo al análisis en modelo porcino del denominado Buoy stent (Cook Medical, EE.UU.), un catéter con las características de un Tail stent salvo que su diámetro mayor proximal es de 10 Fr⁴⁷⁴. De igual manera que con el diseño anterior, la reducción del diámetro alcanza los 3 Fr a nivel distal. El Buoy stent presenta un drenaje de orina efectivo, permite una adecuada cicatrización ureteral tras endoureterotomía y provoca menor daño histológico de la UUV, en comparación con un CDJ estándar del 7 Fr y un Endopyelotomy stent (Cook Medical, EE.UU.). Por su parte, el *Endopyelotomy stent*, posee la morfología de un CDJ estándar, con la particularidad de presentar un diámetro de 14 Fr en su sección proximal y de 7 Fr en la distal, con una transición suave entre ambos. El objetivo de este dispositivo es mantener el drenaje urinario tras la endopielotomía, estando diseñado para que la sección de mayor diámetro se ubique en el área de cicatrización del uréter, sirviendo como molde en la cicatrización por segunda intención y para evitar la retracción cicatricial⁴⁷⁵.

El diseño Polaris™ Loop®, desarrollado por Boston Scientific (Boston Scientific Corporation, EE.UU.), está compuesto por un catéter monojoita de 6 Fr en cuyo extremo distal se dispone un bucle filiforme doble de 5 ó 7 cm de longitud según el modelo y con un calibre igual o inferior a 3 Fr¹⁵³. El objetivo de la sustitución del extremo vesical por ese bucle es la reducción de casi un 70% de material a nivel distal, con respecto a un CDJ estándar, restringiendo así la interacción del catéter con el urotelio vesical y del uréter intramural, y con ello las molestias sufridas por parte de los pacientes¹⁵³. La mayoría de mejoras inducidas en la clínica de los pacientes por este diseño no son significativas en comparación con los diseños comerciales de CDJ^{153,476}. Diversos

estudios comparativos frente a diseños estándar de CDJ, muestran que aunque el Polaris™ Loop® produce una reducción del dolor, de los síntomas de llenado y del consumo de analgésicos en los pacientes, estos parámetros no llegan a ser significativos^{153,476}. Solamente en el estudio de Kawahara et al⁴⁷⁷, la disminución de material en la vejiga proporcionada por el catéter Polaris™ Loop®, ocasiona una reducción significativa del dolor y de los síntomas urinarios, salvo de la nocturia. Igualmente, este diseño se ha empleado como alternativa a la sonda de nefrostomía en la denominada nefrolitotomía percutánea tubeless⁴⁷⁸. En este caso, la inserción del catéter presenta la particularidad de sufrir una trasposición, de manera que los bucles distales se alojan a lo largo del tracto de nefrostomía para fijarse con una sutura a la piel, mientras que el bucle proximal se asienta en la vejiga. Con este dispositivo los pacientes, además de presentar una estancia hospitalaria más breve, refieren menor dolor gracias a la disminución del diámetro del tracto percutáneo posoperatorio y consumen menos analgésicos en comparación con un drenaje estándar de nefrostomía⁴⁷⁸.

Recientemente, B. Vogt ha publicado dos casos clínicos relativos al tratamiento de obstrucciones ureterales malignas con un nuevo diseño de catéter ureteral polimérico^{479,480}. La principal característica de este innovador diseño consiste en la eliminación del bucle vesical e incorporar un sistema anti-migración de silicona. En lugar de ubicarse sobre el triángulo vesical, esta estructura distal queda alojada en el orificio ureteral, eludiendo la interacción del material con el urotelio del triángulo vesical. Estos dos casos han probado la viabilidad de la disposición del catéter tanto de manera única, como en tándem y la seguridad y efectividad del dispositivo^{479,480}. No obstante, la migración distal con presencia de catéter en la vejiga supone un agravante de los síntomas urinarios en los pacientes⁴⁸⁰.

Otra modificación del extremo distal la constituyen los denominados *suture stent* o monojota con hilo distal, catéteres ureterales monojota cuyo extremo distal ha sido sustituido por uno o dos hilos de sutura^{143,462}. Los diseños más representativos de este tipo son JFil® y MiniJFil®, desarrollados nuevamente por el grupo de Vogt et al^{143,481-484}. Sin embargo, el estudio de Hübner et al¹²⁶ describe en 1993 una versión preliminar de estos diseños, en los que hay una ausencia de jota distal y en su lugar se dispone una sutura que facilita la extracción del dispositivo. La evaluación *ex vivo* de este diseño reveló una capacidad de reducir un 60% la transmisión del incremento de presión intravesical hacia pelvis renal, mostrando su potencial antirreflujo. Esta modalidad de catéter ureteral se evaluó en 11 pacientes en total, con tasas de complicaciones satisfactorias^{485,486}, aunque no se publicó nada más al respecto, hasta los estudios de Vogt et al dos décadas después^{143,481}. Los diseños JFil® y MiniJFil® se basan en la reducción de material del catéter a nivel de uréter distal y triángulo. Los autores defienden que las áreas sanas del uréter no requieren del drenaje urinario proporcionado por un CDJ y por tanto, en aquellos casos en los que la obstrucción ureteral sea proximal, se puede reemplazar el material de las secciones más distales del CDJ por un componente de menor calibre, como un hilo de sutura, sabiendo que la reducción del diámetro no provoca un detrimento del flujo urinario¹⁴³. El JFil® está constituido por un 50% de CDJ, dispuesto en posición proximal y el 50% restante por dos hilos de sutura, mientras que el MiniJFil® posee solamente el jota piélico, al que se le han acoplado los hilos de sutura. En ambos casos, la sutura es doble, de polipropileno de 5-0, presentando por tanto un diámetro total en esa sección del catéter de 0,6 Fr¹⁴³. La valoración clínica del diseño, mediante la herramienta de evaluación USSQ, mostró una capacidad de drenaje urinario efectiva, así como una reducción significativa del dolor y de los síntomas urinarios, sugiriendo su potencial para limitar la aparición de RVU¹⁴³. Todos los catéteres se insertaron con éxito y en tres de ellos las suturas migraron hacia proximal, requiriendo de su extracción ureteroscópica.

Se describe la capacidad de la sutura para dilatar el uréter como un hallazgo inesperado y potencialmente beneficioso para la eliminación de fragmentos litiaésicos residuales¹⁴³. Efectivamente, estos mismos autores demuestran un año después, la seguridad y eficacia del empleo del diseño MiniJFil® tras procedimientos de litotricia extracorpórea por ondas de choque y de litotricia mediante ureteroscopia⁴⁸¹. No obstante, este diseño no está exento de complicaciones, pues se detecta hasta un 20% de suturas migradas en el momento de la extracción del catéter. El 16% representa migraciones hacia uretra, carentes de relevancia clínica. Sin embargo, la retirada de los catéteres cuya suturas han migrado proximalmente, pueden suponer un reto endourológico, además del riesgo probable de afectación del drenaje de orina¹⁴³.

Catéteres intraureterales

Con el objetivo de abolir las molestias ocasionadas por el RVU y el extremo vesical, nuestro grupo de investigación ha desarrollado y patentado (EP 2749311A1) un catéter ureteral antirreflujo autorretentivo denominado BraidStent®¹⁴⁴. Este diseño consiste en un catéter intraureteral conformado por un extremo proximal de 3 cm de longitud, con canal interno y morfología de jota, un cuerpo central de 3 Fr en disposición trenzada y desprovisto de luz, y un extremo distal en forma de doble hélice de 36 Fr de diámetro máximo en expansión¹⁴⁴. El extremo proximal, cuyo canal de trabajo posibilita la inserción del dispositivo coaxialmente a una guía, se dispone a nivel intrapiélico y actúa como sistema autorretentivo, mientras que el extremo distal, además de comportarse a modo de sistema de anclaje intraureteral, facilita el drenaje urinario y disminuye la presión gracias a su conformación de doble hélice¹⁴⁴. La lógica detrás del diseño intraureteral se fundamenta en que la vía para inhibir tanto el reflujo intraluminal como extraluminal, es mantener la UVV intacta, dado que la presencia de material atravesando el orificio ureteral provoca, además de dilatación pasiva, la incompetencia de su mecanismo antirreflujo^{87,121}. La ausencia de material a nivel de trígono vesical evita los efectos adversos de los CDJ desencadenados a nivel vesical, aunque limita las indicaciones del dispositivo a todas aquellas que no requieran de una dilatación de la UUV^{144,487}.

La validación del BraidStent® en modelo porcino demostró que este diseño satisface las expectativas de un CDJ en cuanto a la dilatación ureteral pasiva, evitando completamente el RVU y disminuyendo significativamente el daño macroscópico e histológico en la UUV, lo que probablemente reducirá las molestias en los pacientes con CDJ^{144, 151,251}. Además, el efecto de andamio interno del catéter se ha evaluado en un modelo porcino inducido de obstrucción de la UPU, tratado mediante endoureterotomía o pieloplastia laparoscópica de Anderson-Hynes y la consecuente disposición de un BraidStent®⁴⁸⁷. A este respecto, la intubación selectiva del área afectada proporcionada por este diseño intraureteral permite una recuperación ultrasonográfica adecuada del riñón y la cicatrización ureteral con tasas de éxito quirúrgico aceptables, superiores al 85%, lo que apunta a la cirugía ureteral como una de las indicaciones que pueden beneficiarse de este diseño antirreflujo. Igualmente, se describe un mantenimiento del peristaltismo distal al dispositivo en más del 70% de los uréteres. No obstante, la retirada endoscópica de un catéter intraureteral entraña cierta dificultad y por ello estas validaciones del diseño representan la prueba de concepto para la consiguiente validación del BraidStent® compuesto por materiales biodegradables^{144,487}.

Los beneficios de la reducción de material del catéter a nivel de trígono y uréter distal sobre la calidad de vida de los pacientes cateterizados, se corroboran en el estudio aleatorizado de Yoshida et al²⁵⁷. En este la inserción de un catéter intraureteral tras litotricia ureteroscópica,

provoca significativamente menor dolor y síntomas urinarios, así como una reducción también significativa del consumo de fármacos analgésicos.

Modificaciones del cuerpo central del CDJ

Finalmente, con una modificación distinta a las presentadas anteriormente, el catéter Percuflex Helical™ (Boston Scientific Corporation, EE.UU.), es un CDJ de corte en espiral en su cuerpo central, que mantiene la morfología de un CDJ estándar en los extremos distales. Este dispositivo está disponible comercialmente, cuya conformación en espiral se ha desarrollado para adaptarse a la forma del uréter y acomodarse a los movimientos de los pacientes^{488,489}. Mucksavage et al⁴⁸⁹ evaluaron este diseño en modelo porcino y su estudio comparativo puso de manifiesto que, al ligar los vasos renales y administrar solución salina a través de un tracto de nefrostomía, el catéter Helical™ drena la orina de manera similar a un CDJ Percuflex Plus™, tanto inmediatamente tras la colocación del dispositivo, como a los 10 días. Igualmente, no se encuentran diferencias significativas en el daño histológico causado por ambos catéteres y el catéter Helical™ además evidenció una mejor acomodación a la forma del uréter. En un estudio clínico comparativo⁴⁸⁸, se ha visto que esta última característica mejora la comodidad de los pacientes al reducir significativamente la necesidad de analgésicos, aunque no genera una reducción significativa de la intensidad del dolor⁴⁸⁸.

CDJ con doble canal interno

Los CDJ con doble canal interno o dual-lumen ureteral stent (Gyrus ACMI Corporation, EE.UU.) son unos dispositivos que se han diseñado para mejorar las características de drenaje de orina en compresiones extrínsecas. Este diseño consiste en dos CDJ adheridos entre sí de manera que proporcionen dos vías de drenaje interno. En su evaluación *ex vivo*, este prototipo proporciona significativamente mayor drenaje extra e intraluminal bajo condiciones de compresión extrínseca, en comparación con un CDJ estándar⁴⁹⁰.

3.3.3 Materiales

El material ideal que conforma un catéter ureteral ha de ser biocompatible, estable, fácilmente manejable, radiopaco, tener la capacidad de aliviar las obstrucciones tanto intraluminales como extraluminales, ser resistente al *biofilm* e incrustaciones, proporcionar bienestar al paciente y estar ampliamente disponible a un coste razonable^{179, 272, 450,454}. Ningún material empleado hasta la fecha para la fabricación de los CDJ cumple todos estos criterios, ni ha demostrado resultados clínicamente relevantes^{272, 454,476}. Con respecto a la biocompatibilidad, se define como el estado ideal en el que un biomaterial no es alterado por su entorno y, a su vez, no provoca ningún cambio en el mismo⁴⁹¹. Hay dos tipos principales de materiales biocompatibles que componen generalmente los catéteres ureterales comercialmente disponibles: polímeros y metales^{450, 454,457}.

CDJ poliméricos

En cuanto a los CDJ poliméricos, presentan propiedades biológicamente más estables en comparación con los materiales metálicos, haciéndolos más favorables para el ambiente urinario^{457,492}. Los primeros CDJ estaban constituidos de polietileno, un polímero sintético cuyo empleo se abandonó posteriormente debido a que su fragilidad, tendencia a fracturarse y rigidez limitaban su uso clínico⁴⁹³. Con el objetivo de resolver las limitaciones que presenta este material, se han considerado combinaciones de polietileno, otros polímeros como el poliuretano, así como la silicona⁴⁹⁴. La silicona es un material con excelente biocompatibilidad y lubricación que además es de los polímeros empleados en CDJ más resistentes a la formación

de *biofilm* e incrustaciones^{495,496}. Sin embargo, dada su gran flexibilidad y elasticidad, genera cierta dificultad a la hora de avanzar los dispositivos durante su inserción; además de que su baja resistencia a la tracción la hace susceptible a la compresión extrínseca^{454, 458,497}. Presentando características intermedias entre la rigidez del polietileno y la elasticidad de la silicona, el poliuretano es el polímero de clase genérica más comúnmente empleado para la fabricación de catéteres ureterales, muy versátil y económico en comparación con otros materiales^{454,497}. No obstante, su uso no está exento de inconvenientes, pues es un material rígido que causa molestias al paciente, ulceración y erosión uroteliales significativas⁴⁹⁸. Los nuevos materiales y combinaciones que se han ido desarrollando para mejorar la comodidad de los pacientes y el rendimiento del propio catéter, son más suaves, más cómodos y fáciles de maniobrar dentro del tracto urinario⁴⁹⁷. Normalmente se componen de termoplásticos, elastómeros termoestables y otros materiales patentados, que en su mayoría contienen en parte poliuretano o silicona^{474,505,509}. Los principales materiales de uso común de CDJ comercializados y sus características conocidas, vienen reflejados en la **Tabla 2**.

Material	Características	Ejemplos comerciales
Poliuretano	Mejor eficiencia de drenaje en comparación con la silicona ⁴⁹⁹ . Rigidez, erosión urotelial ⁴⁹⁸ .	Bardex double pigtail; Yellow Star ureteral stent (Bard Medical, Division, EE.UU.).
Silicona	Mayor inhibición de incrustación que poliuretano ^{495,496} . Alta flexibilidad, elasticidad y lubricación. Baja resistencia a la tracción ^{454, 497,500} .	Black Silicone® filiform Double pigtail ureteral stent (Cook Medical, EE.UU.). Fluoro-4 silicone ureteral stent (Bard Medical, Division, EE.UU.)
C-Flex®	Polímero termoplástico de la familia de las siliconas. Menor coeficiente de fricción en comparación con el poliuretano y Percuflex™ ⁴⁹² .	C-Flex® Multi-length ureteral stent (Cook Medical, EE.UU.).
Silitek™	Alta resistencia a la tracción, débil fuerza retentiva de los extremos distales y relacionado con edema urotelial ⁴⁹⁸ .	Medical Engineering©, Argentina.
Percuflex™	Polímero de la familia de las siliconas. Durabilidad relativamente larga en comparación con el poliuretano y la silicona ^{500,501} . De superficie suave y lisa, pierde rigidez a temperatura ambiente ¹⁷⁹ .	Percuflex™ Plus Ureteral Stent (Boston Scientific Corporation, EE.UU.).

Sof-Flex®	Consiste en una capa fina de polímero hidrofílico que crea una superficie de baja fricción mediante la retención de líquido ¹⁷⁹ .	Sof-Flex® Double pigtail stent (Cook Medical, EE.UU.).
Durómetro dual	Combinación de distintos polímeros, con mayor dureza en el extremo proximal para proporcionar resistencia a la tracción y a la migración, y menor rigidez en el extremo distal para minimizar los STUI ^{140, 476,502} .	Polaris™ Ultra Ureteral Stent (Boston Scientific Corporation, EE.UU.). Vortek® double loop ureteral stents (Coloplast A/S, Dinamarca).
Contour®	Polímero de baja dureza con efecto similar a Percuflex™ sobre el confort de los pacientes ⁵⁰¹ .	Contour® Ureteral Stent (Boston Scientific Corporation, EE.UU.).
Endo-sof™	Presenta una buena estabilidad de sus propiedades mecánicas tras la exposición durante 30 días en orina ⁵⁰⁰ .	Endo-Sof™ Double pigtail ureteral stent (Cook Medical, EE.UU.).
Tecoflex®	Poliuretano alifático que pierde rigidez a los pocos minutos a temperatura ambiente para facilitar inserción ¹⁷⁹ .	Quadra-Coil® Multi-length ureteral stent (Gyrus ACMI Corporation, EE.UU.)
InLay®	Disminuye su rigidez hasta un 50% a temperatura corporal ⁵⁰² .	Inlay® Ureteral stent (Bard Medical Division, EE.UU.).
Vertex®	Alta resistencia de sus extremos distales ⁵⁰⁰ .	Vertex® (Applied Medical, EE.UU.).

Tabla 2. Materiales poliméricos empleados en CDJ comercialmente disponibles.

Las propiedades físicas de los materiales constitutivos de los CDJ son objeto de estudio, con el fin de determinar cuáles son las características que proporcionan eficacia al dispositivo y bienestar al individuo cateterizado^{454, 457,500}. Sin embargo, no está claro, especialmente desde la perspectiva del paciente en cuanto a molestias y dolor, en qué medida estas propiedades físicas de los CDJ afectan a su biocompatibilidad y perfil de efectos secundarios, ya que hoy día no hay evidencia científica que indique el beneficio de ninguna característica en particular⁵⁰¹.

Diversos estudios se han centrado en la evaluación de la dureza de los materiales y su relación con la sintomatología en los pacientes^{140, 476,501–504}. La dureza de un catéter es una propiedad física expresada con el término durómetro. El durómetro es además el instrumento de medida de la dureza, que en estos casos se expresa en la denominada escala A⁵⁰¹. Características como la fuerza del extremo distal, la flexibilidad, la resistencia a la tensión y la memoria repercuten en la dureza del CDJ^{500,501}. El mecanismo de cristalización y reticulación en los materiales influye en

la dureza de estos, resultando una mayor cantidad de enlaces cruzados o *cross-linking*, en un mayor valor durómetro. La gama de valores de dureza de los materiales que componen los CDJ varía entre 40 y 90 A, y se han establecido las categorías catéter blando y catéter duro en función de valores inferiores a 64 y valores iguales o superiores a 65, respectivamente.

Cuanto más alta es la lectura del durómetro, mayor la resistencia a la tensión del catéter, así como su rigidez⁵⁰². Se ha asociado de manera general una mejor tolerancia a los materiales más blandos frente a los rígidos, debido a lo cual las casas comerciales han invertido sus recursos en el desarrollo de materiales y CDJ de carácter blando, como Contour® y Endo-sof™^{476,500,501}. No obstante, la evidencia científica para tal asunción es escasa y heterogénea⁵⁰¹. Hay estudios que no evidencian asociación entre el grado de los síntomas, diseño, longitud, composición o valores de durómetro del catéter^{505,506}. Por el contrario, los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado⁵⁰⁷, mostraron una incidencia significativamente mayor del dolor renal, suprapúbico y de la disuria con un CDJ rígido. Cabe destacar el estudio de Lee et al⁵⁰⁴, en el que InLay®, un material que se sitúa en la escala media del espectro de rigidez⁵⁰⁰, se relaciona con una incidencia significativamente menor de síntomas urinarios en comparación con materiales tanto más firmes como más blandos, entre los que figuran Endo-sof™ y Contour®. Si bien frecuentemente los materiales más rígidos se relacionan con una mayor intensidad de síntomas⁵⁰⁴, existe una falta de uniformidad de resultados en los estudios al respecto, que pone en cuestión la arbitrariedad de la clasificación de materiales duros y blandos a partir del valor 64 A⁵⁰¹. Asimismo, se alude a la dificultad de conocer las características precisas de los materiales más allá de la información proporcionada por parte del fabricante, lo que obstaculiza el estudio y categorización de los CDJ, al igual que su comparación⁵⁰¹. Por tanto, la relación exacta entre la rigidez del catéter y la comodidad del paciente aún no está clara y merece una mayor evidencia científica^{500,501,504}.

Además del valor durómetro, se han explorado otras características físicas de estos materiales. Hendlin et al⁵⁰⁰ investigaron la resistencia y rigidez de 12 CDJ disponibles comercialmente, antes y después de la exposición a orina artificial durante 30 días en condiciones estáticas. Evaluaron la resistencia del extremo distal, definida como la fuerza máxima necesaria para traccionar del extremo proximal a través de un tejido artificial, y la rigidez mediante el módulo de Young. Los catéteres ureterales con mayor y menor valor de rigidez fueron C-Flex® y Black Silicone® respectivamente. Además, los correspondientes extremos distales de los materiales Vertex® y Endo-Sof® AQ presentaron la mayor y la menor resistencia. Los autores sugieren la importancia de la resistencia de los extremos distales para evitar la migración de los dispositivos, circunstancia en la que también influye la propia morfología de estos, bien en configuración de jota o en bucle cerrado. La rigidez, considerada análoga a la resistencia a la tracción en este estudio, mejora el rendimiento de los catéteres debido a que la disminución del coeficiente de fricción que genera proporciona un mayor soporte para el avance del catéter, de especial relevancia en su uso en estenosis ureterales⁵⁰⁰. Estas evaluaciones laborales de distintos modelos comerciales de CDJ ha puesto de manifiesto, por un lado, la pérdida significativa de la resistencia y rigidez de los materiales tras su exposición prolongada, 30 días, a orina artificial. Por otro lado, se observa una gran variabilidad entre catéteres del mismo modelo procedente de distintos lotes, lo cual además de suponer un sesgo para el estudio, genera cierta preocupación para su uso en un contexto clínico⁵⁰⁰.

Debido a la particularidad que presenta en sus materiales, el CDJ Polaris™ Ultra (Boston Scientific Corporation, EE.UU.) ha sido analizado en mayor profundidad en la bibliografía

científica^{177,490,515}. El dispositivo Polaris™ está diseñado para aunar las ventajas de maniobrabilidad y facilidad de colocación que proporciona un material firme, con los beneficios en el confort aportados por un material blando. Para ello se combina en el mismo dispositivo, a nivel proximal, Percuflex™ de durómetro alto, con Percuflex™ más blando, en localización distal. Adicionalmente consta de un recubrimiento Hydro-Plus™ que facilita el avance y mejora la interfase catéter-uréter para una mayor biocompatibilidad⁵⁰². El objetivo de presentar un extremo vesical blando es minimizar la agresión del urotelio de esa área y reducir así las molestias y síntomas urinarios^{177,466,467,489,514}. De nuevo, no existe consenso en la literatura científica en cuanto a la efectividad de esta combinación de materiales. Davenport et al⁵⁰² efectúan una comparativa con el dispositivo InLay® y no observan ninguna diferencia en todos los dominios USSQ entre ambos catéteres. Las razones por las cuales no existen tales diferencias, según estos autores, se deben por un lado, a que InLay® es un material de dureza media⁵⁰⁰ que disminuye al 50% a temperatura corporal y por otro, la diferencia de valores de durómetro es de apenas 4 entre los dos tipos de Percuflex™ empleados en el CDJ Polaris™: 90 A frente a 86 A lo que puede no representar una disparidad en la rigidez con relevancia clínica. El estudio de Park et al¹⁴⁰ muestra que este dispositivo, aunque no genera ventajas significativas con respecto a los síntomas e impacto en la calidad de vida de los pacientes en comparación con el CDJ Percuflex™ Plus (Boston Scientific Corporation, EE.UU.), el subanálisis de los distintos ítems del cuestionario USSQ revela una significativa mejora de la presencia de dolor, actividad física y rendimiento laboral por parte del Polaris™. Finalmente, Lee et al⁴⁷⁶ describen que el CDJ Polaris™, además de presentar la misma efectividad que el resto de CDJ comerciales contra los que se compara, entre los que figura Endo-Sof™ (Cook Medical, EE.UU.), proporciona una tolerabilidad favorable en términos de STUI, dolor y hematuria.

CDJ metálicos

Las propiedades físicas de los CDJ poliméricos hacen que no sean efectivos en el mantenimiento del drenaje de orina bajo ciertas circunstancias compresivas, entre las que se incluyen las obstrucciones ureterales malignas, en las que presentan una tasa de fracaso del 46-58%^{450,508-511}. El metal representa un material atractivo para estos casos dada su mayor rigidez y resistencia a la compresión⁵¹². No obstante, no existe suficiente evidencia científica respecto a su eficacia y biocompatibilidad, debido a que los metales son más propensos a la corrosión y menos estables en comparación con los polímeros^{450,513}. Además de en los *stent* segmentarios, el metal se ha empleado en la conformación de diseños de CDJ en los dispositivos Silhouette® stent (Applied Medical, EE.UU.) y Resonance® stent (Cook Medical, EE.UU.)⁴⁵⁰.

El CDJ Silhouette® es un dispositivo cuya estructura está compuesta por un alambre de nitinol recubierto con un polímero. El nitinol tiene por objetivo reforzar las paredes del catéter y el polímero actúa como interfase interactuando con el urotelio para proporcionar una mejor biocompatibilidad⁴⁵⁰. Las propiedades físicas del Silhouette® han sido analizadas mediante estudios mecánicos, que revelan una mayor resistencia a la compresión con respecto a los polímeros de SofCurl™, Tecoflex®, Polaris™ Ultra y Percuflex®. Esta resistencia solo es superada por el dispositivo Resonance® y puede traducirse en mejores tasas de éxito en el tratamiento de obstrucciones malignas, manteniendo el drenaje de orina a pesar de las fuerzas compresivas⁵¹². Se ha analizado también la resistencia a fuerzas excéntricas no axiales, que aporta información acerca de cuánta torsión puede soportar el material antes de deformarse⁵¹⁴. En la comparativa efectuada frente a SofCurl™ Tecoflex®, Polaris™ Ultra y Percuflex®, Silhouette® de 4,6 Fr presentó la mayor resistencia, lo cual puede conllevar un menor fracaso en el drenaje de orina en las compresiones malignas o los procesos retroperitoneales⁵¹⁴. Con respecto al drenaje de

orina intraluminal proporcionado por este dispositivo, Miyaoka et al⁵¹⁵ describen que aunque en condiciones basales sea menor al de un CDJ Amplatz® de 10,2 Fr (Cook Medical, EE.UU.), el flujo a través del Silhouette de 8 Fr bajo compresión se mantiene 4 veces más estable que con el dispositivo Amplatz®. Hasta la fecha no se han efectuado estudios clínicos que puedan analizar los posibles beneficios que estas propiedades mecánicas del dispositivo Silhouette® pueden aportar a los pacientes⁴⁵⁰.

Por su parte, el CDJ metálico Resonance® se compone de una aleación no magnética de níquel-cobalto-cromo-molibdeno y está aprobado para un tiempo máximo de permanencia de 12 meses⁴⁵⁰. El diseño presenta la configuración de CDJ con la particularidad de no estar fenestrado, contiene una guía interna de seguridad soldada a ambos extremos redondeados y cerrados. En toda su longitud el catéter tiene forma de espiral metálica, que proporciona flexibilidad y facilita su movimiento; los espacios que se forman en esta espiral proporcionan la vía de entrada de la orina para su drenaje por el interior del catéter^{508,509,513}. El flujo de orina se produce adicionalmente por capilaridad^{513,516}. La guía metálica que forma el esqueleto del catéter Resonance® evita la elongación del dispositivo, protegiendo al uréter, especialmente en el momento de retirada del dispositivo⁵¹⁷. Este CDJ tiene un diámetro fijo de 6 Fr. La colocación del catéter se efectúa a través de una vaina y este queda posicionado de la misma manera que los CDJ estándar^{508,509}. Ha demostrado, en condiciones laborales, una resistencia a la compresión significativamente superior a los catéteres poliméricos y al Silhouette®⁵¹². Bajo estas condiciones *in vitro*, se ha observado que al aplicar fuerza sobre el dispositivo, este no se comprime, sino que la espiral se inclina, manteniendo su luz y protegiendo al catéter de la deformación⁵¹².

Las propiedades del CDJ Resonance® se han evaluado en el entorno clínico, mostrando su eficacia en el tratamiento de obstrucciones malignas extrínsecas, estenosis benignas, ureterocutaneostomías y en estenosis postrasplante renal^{508,509, 513,517-523}. Las tasas de éxito de colocación del dispositivo oscilan en torno al 84,6-100%^{513, 517,521}, mientras que la tasa de éxito en la preservación de drenaje urinario es del 77,3-90%^{509, 517,521,522}. El tiempo de permanencia medio de este catéter es de 6,2 a 8,5 meses^{509, 513,520}, pudiendo llegar a los 21,3 meses^{513,521}. A este respecto, Chow et al⁵⁰⁸ observan que la duración funcional por parte del Resonance® es 4 meses superior a la permanencia de los CDJ poliméricos, lo cual mejora la calidad de vida de los pacientes, espaciando las intervenciones para su recambio. Los factores de riesgo descritos en el fracaso de estos dispositivos son el tratamiento previo de las lesiones malignas mediante radioterapia, tumores genitourinarios, una funcionalidad renal deteriorada analizada a partir de los valores de creatinina sérica, tumores que invaden la vejiga de la orina, presencia de hidronefrosis y la inserción del catéter por vía anterógrada^{508,509, 513, 520,522}. Los pacientes también sufren los efectos adversos asociados a los CDJ, como la irritación vesical, hematuria macroscópica, hiperplasia urotelial, disuria e incrustaciones^{513,520}. Además se ha evidenciado⁵²⁰, la importancia de la elección de la longitud adecuada del Resonance® en cada paciente para la mejora de su bienestar. Con respecto a la incrustación, Liatsikos et al⁵¹³ y Nagele et al⁵²⁰, describen una incidencia del 22% y del 25%, respectivamente. Esta es más evidente en los extremos del catéter y, al igual que con los CDJ poliméricos, depende también de factores intrínsecos de la propia orina, los pacientes formadores de litiasis pueden representar una contraindicación relativa para este dispositivo, dada su prolongada permanencia en el tracto urinario⁵¹³. Asimismo, el material es susceptible a la corrosión, habiéndose reflejado en los catéteres, la formación de pequeñas fisuras y orificios sobre su superficie⁵¹³.

Con respecto a las contraindicaciones del CDJ Resonance[®], muestran una tasa de éxito del 100% en el tratamiento de obstrucciones malignas, frente a un 44% en lesiones de carácter benigno⁵¹³. La causa de fracaso más frecuente fue la oclusión del catéter por la reacción hiperplásica y la proliferación del proceso obstructivo en lesiones benignas intrínsecas. Por ello los autores sugieren evitar el uso de este dispositivo en obstrucciones benignas intrínsecas de carácter proliferativo, y determinan que el éxito de este dispositivo reside en una adecuada selección de los casos de acuerdo con las características del proceso tratado y los factores de riesgo anteriormente descritos⁵¹³.

Finalmente, debido a que el CDJ Resonance[®] presenta un importe 8 veces superior al de un CDJ estándar. López-Huertas et al⁵²⁴ analizaron de manera retrospectiva los datos de 13 pacientes sometidos al tratamiento de obstrucciones ureterales mediante la colocación de CDJ poliméricos y su posterior sustitución con el Resonance[®]. Calcularon en función de la tasa de recambio de cada dispositivo, que el Resonance[®] permite reducir un 43% el gasto total por paciente⁵²⁴. Por tanto, los beneficios que aporta este dispositivo vienen dados, en casos seleccionados, por la alta resistencia a la compresión de sus materiales y su durabilidad, que permiten tiempos de permanencia prolongados y obvian su recambio frecuente, mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo el gasto médico^{508,513}.

3.3.4 Recubrimientos

Los esfuerzos en investigación encaminados a abordar las complicaciones asociadas a los CDJ se han centrado, además de en la modificación de los diseños y desarrollo de nuevos materiales, en alterar la superficie de estos para dotarla de características favorables para el rendimiento del dispositivo y para los pacientes. Estas alteraciones vienen dadas por el empleo de sustancias de diversa índole, denominados recubrimientos⁴⁵⁰. Una de las principales finalidades de los recubrimientos es suavizar y uniformizar la superficie, disminuyendo así la fricción para facilitar la inserción de los catéteres y mejorar la tolerabilidad a los dispositivos. Los recubrimientos de los CDJ tienen también por objeto la prevención de colonización bacteriana e incrustación mediante la inhibición de la adhesión y la supervivencia de las bacterias en el dispositivo, así como la resistencia a la formación y la adherencia de cristales urinarios^{457,458}. Se han elaborado y evaluado numerosas estrategias, basadas en gran medida en la aplicación de compuestos antimicrobianos y antiadhesivos, que modifican la carga superficial, la hidrofiliidad y rugosidad⁵²⁵. Adicionalmente, se investiga en recubrimientos específicos que confieran a los catéteres la capacidad de liberar sustancias, constituyendo los catéteres ureterales liberadores de fármacos, que se desarrollarán más adelante⁵²⁶.

Recubrimientos hidrofílicos

Los recubrimientos hidrofílicos están típicamente compuestos de hidrogeles, cuyo objetivo es la disminución de las interacciones indeseables entre el tejido y el material del CDJ^{454,500}. Estos hidrogeles se componen de polímeros reticulados con la capacidad de captar agua e incorporarla a su estructura polianiónica, lo que aumenta la elasticidad y lubricación del dispositivo facilitando su avance durante la colocación, siempre y cuando el CDJ esté compuesto de materiales rígidos, pues los hidrogeles carecen de fuerza mecánica inherente^{454, 458,500}. La absorción de agua una vez el recubrimiento entra en contacto con la orina incrementa la suavidad de la superficie del dispositivo, potenciando su inocuidad con el urotelio y mejorando por tanto el bienestar de los pacientes^{454,527}. Esta inocuidad viene dada por la disminución del coeficiente de fricción, que reduce la irritación del urotelio y la adhesión celular^{500, 502,528,529}. Entre los modelos de CDJ poliméricos comercializados con recubrimiento de hidrogel, constan

InLay® Ureteral (Bard Medical, Division, EE.UU.), Universa® Soft, Endo-Sof™, Sof-Flex® (Cook Medical, EE.UU.), Contour®, Percuflex™ Plus y Polaris™ Ultra (Boston Scientific Corporation, EE.UU.). En concreto este último está recubierto por HydroPlus™, patentado por el mismo fabricante, cuyas funciones de acuerdo con las especificaciones son facilitar la inserción del catéter y proporcionar una superficie suave en contacto con el urotelio^{500,502}.

Además, la formación de una capa fina de agua sobre la superficie del catéter, como resultado de las propiedades de alta solubilidad en el medio acuoso de los hidrogeles, impide potencialmente la formación de la capa de acondicionamiento, su consecuente *biofilm*, y de incrustaciones^{458,529,530}. No obstante, los resultados relativos a su eficacia a este respecto, evaluada *in vitro*, son variables^{527,530,531}. En el análisis *in vitro* de Desgrandchamps et al⁵³⁰, el polímero recubierto con hidrogel mostró significativamente mayores depósitos de sales de calcio y magnesio que el resto de polímeros no recubiertos. Sin embargo, John et al⁵³¹ observan que a pesar de que el hidrogel no previene ni reduce la adhesión bacteriana, el tratamiento con cefazolina, ciprofloxacina o gentamicina del CDJ con hidrogel, produce una actividad antibacteriana local en condiciones laboratoriales, con mayor intensidad y durante más tiempo que su homólogo no recubierto. En la evaluación de Aquavene®, un hidrogel compuesto de polióxido de etileno y poliuretano, se reflejan significativamente menores tasas de incrustación y mayor mantenimiento del drenaje urinario, en comparación con la silicona y el poliuretano, tras 24 semanas en un simulador *in vitro* de flujo de orina⁵²⁷.

Más recientemente, se ha desarrollado un hidrogel compuesto por poli(N,N-dimetilacrilamida) (PDMA), para prevenir la formación de *biofilm* en los CDJ cuyo principal mecanismo de acción es impedir la adhesión de las proteínas de la capa condicionante, e inhibir por tanto la formación de *biofilm* e incrustaciones⁵³². Su valoración *in vitro*, ha manifestado una colonización 5 veces menor de bacterias en presencia de este recubrimiento de PDMA⁵³².

La polivinilpirrolidona (PVP) es un recubrimiento de naturaleza hidrofílica similar al hidrogel, que proporciona una superficie antiadhesiva gracias a sus propiedades lubricantes y a su solubilidad en el medio acuoso, que le confiere la capacidad de absorber el 40% de su peso de agua^{472,474,538,545}. Su capacidad lubricante dota al CDJ de una superficie lisa, que facilita la disposición del catéter y que además, en el estudio *in vitro* de Tunney et al⁵³⁴ ha mostrado una reducción de la adhesión de *E. faecalis* y de las incrustaciones de estruvita e hidroxapatita, en comparación con el poliuretano no recubierto^{533,534}.

Finalmente, la fosforilcolina (PC) es un componente que exhibe características estructurales y superficiales similares a las de la membrana lipídica de los eritrocitos. La PC genera un entorno hidrofílico en la superficie de los dispositivos y como resultado reduce la incrustación y la formación de *biofilm*^{19,472,547}. En su análisis clínico, los CDJ recubiertos con PC se muestran menos vulnerables que los catéteres no recubiertos, al establecimiento de *biofilm* y depósito de incrustaciones, tras un tiempo de cateterización de 12 semanas⁵³⁶.

Recubrimientos hidrofóbicos: Politetrafluoroetileno

El politetrafluoroetileno (PTFE), también conocido como Teflon®, es un compuesto altamente hidrofóbico, antiadherente y lubricante de superficies con una aplicabilidad en un rango muy amplio de disciplinas⁵²⁵. Esta sustancia posee uno de los coeficientes de fricción más bajos de cualquier sustancia conocida, de 0,05-0,1, solo superado por polímeros de aluminio-magnesio-boro, cuyo coeficiente es de 0,02; y muy cercano al de los compuestos de carbono tipo diamante, con 0,05-0,2⁵²⁵. Dado este coeficiente de fricción tan bajo y su resistencia a las fuerzas de Van

der Waals, empleadas comúnmente por los microorganismos para su adhesión a las superficies, el PTFE ofrece la posibilidad de disminuir la colonización bacteriana y las incrustaciones, empleándose como recubrimiento de CDJ^{458,525}. López-López et al⁵³⁷ observaron *in vitro* la capacidad del compuesto de reducir la adhesión de *E. coli* y *P. aeruginosa* a la superficie de catéteres recubiertos con Teflón®. No obstante, las bondades del PTFE se han aplicado mayoritariamente en el campo de los *stents* metálicos recubiertos⁵³⁸, mostrando su efectividad para prevenir la hiperplasia urotelial y la obstrucción de los dispositivos durante un período mayor que los *stents* no recubiertos en modelo animal⁵³⁹. Sin embargo, los resultados con respecto a su eficacia en un entorno clínico no son concluyentes^{525,540,541}.

Carbono tipo diamante

Los revestimientos de carbono tipo diamante se han estudiado durante décadas como recubrimiento para reducir la fricción y el desgaste, siendo la primera descripción de su aplicación en dispositivos urológicos en 2004⁵²⁵. Este recubrimiento consiste en un material de carbono amorfo similar al diamante, que lo dota de biocompatibilidad, capacidad lubricante y una gran durabilidad^{525,542}. La evaluación clínica de este recubrimiento sobre pacientes con incrustaciones recurrentes, mostró una reducción significativa de las incrustaciones, de la formación de *biofilm*, de los síntomas y de las complicaciones, así como una mayor durabilidad de la permanencia de los catéteres⁵⁴². Hasta la fecha no se han publicado más estudios que analicen las propiedades de esta estrategia de recubrimiento de catéteres uretrales⁵²⁵.

Plata

La plata es un agente antimicrobiano de amplio espectro en bajas concentraciones, que una vez entra en contacto con un medio acuoso, se ioniza incrementando su reactividad^{227,543}. La forma ionizada de la plata presenta una acción antibacteriana tanto contra especies Gram+ como Gram-, siendo capaz de desestabilizar la pared y membrana celular bacteriana, así como de inhibir numerosas enzimas y la replicación del genoma bacteriano, aboliendo su actividad^{227,544}. Dado que presenta diferentes mecanismos de acción, el desarrollo de resistencia por parte de las bacterias es improbable^{545,546}.

La plata se ha utilizado durante más de dos décadas como recubrimiento de catéteres uretrales, generando cierta controversia, pues no hay evidencia clara de su eficacia^{525,547,548}. En cuanto a su acción, el metaanálisis de Davenport et al⁵⁴⁷ muestra que las aleaciones de plata, excluyendo al óxido de plata, tienen la capacidad reducir hasta un 45% la tasa de UTI asociada a catéteres uretrales. Sin embargo, la evidencia científica, aunque favorece al uso de la plata como agente antimicrobiano en catéteres uretrales, es escasa y muy heterogénea⁵⁴⁸. Esto, junto con el coste ligeramente superior de los catéteres recubiertos de plata, ha derivado en gran medida en un uso inconsistente de estos⁵²⁵. Adicionalmente, un problema potencial asociado con el recubrimiento es la argiria, como resultado de una exposición prolongada a este elemento⁵²⁶.

Con respecto a los catéteres uretrales, hoy día la plata y sus aleaciones se emplean solas, en combinación con otras sustancias antimicrobianas, o en forma de nanopartículas en los catéteres liberadores de fármacos^{227,546}. En el caso de recubrimientos compuestos de nanopartículas de plata, el análisis *in vitro* de su acción antibacteriana y antiadhesiva demuestra la capacidad de las nanopartículas de plata para impedir la incrustación durante 2 semanas⁵⁴⁵.

Glicosaminoglicanos

Los glicosaminoglicanos (GAG) son constituyentes habituales de la orina y cumplen una función defensiva importante en la superficie de la vejiga, regulando la permeabilidad de la membrana

basal^{161,163}. Asimismo, actúan como inhibidores naturales de la cristalización y por ello se han analizado como recubrimientos de materiales con el objetivo de prevenir el *biofilm* e incrustaciones^{454,525,526}. El pentosán polisulfato (PPS) es un GAG cuya acción anti-incrustación fue demostrada *in vivo*, con resultados favorables presentando una inhibición 8 veces menor de la incrustación que los materiales homólogos no recubiertos, así como una inflamación significativamente menor⁵⁴⁹.

El ácido hialurónico es también un GAG estructural que inhibe la nucleación, crecimiento y agregación de sales⁵⁵⁰. La unión covalente del ácido hialurónico a catéteres ureterales se asocia con un aumento de la hidratación y una disminución de la adsorción de proteínas y adhesión bacteriana⁵⁵¹. No obstante, a pesar de mostrar resultados prometedores *in vitro*, su efectividad en el entorno clínico está aún por determinar⁵⁵¹.

El GAG cuyas propiedades como recubrimiento de catéteres urinarios más se han analizado, es la heparina. La heparina es una sustancia altamente sulfatada empleada considerablemente en medicina, predominantemente como anticoagulante y antiadhesivo^{16,23,31}. Es una sustancia de seguridad ampliamente probada en el área cardiovascular, que se ha considerado como recubrimiento de catéteres urinarios para evitar la colonización bacteriana y las incrustaciones^{16,23,31,472}. Concretamente, conforma el recubrimiento del CDJ Endo-Sof™ Radiance™ (Cook Medical, EE.UU.)⁵²⁵. Se considera que su efectividad antimicrobiana reside en su fuerte electronegatividad, capaz de repeler a los microorganismos^{201, 526,552}.

En cuanto a la heparinización de los dispositivos, se han descrito tres métodos diferentes^{552,553}. La adsorción física de la heparina, que provoca su liberación rápida a las pocas horas tras la inserción del catéter, limitando el tiempo de efectividad de la heparina. Este método presenta utilidad en dispositivos e instrumental intervencionista que requiera de un corto período de acción de la heparina. Por otro lado, la incorporación de la heparina a los polímeros, que puede originar una liberación de bajo grado, potencialmente insuficiente para evitar la adhesión de moléculas y células. Finalmente, la unión covalente de la heparina al material, siendo el procedimiento de elección en la literatura científica consultada, pues garantiza la estabilidad de la heparina durante un período de tiempo más largo^{201,552,553}.

El comportamiento de la heparina en el contexto de los CDJ ha sido analizado tanto *in vitro* como *in vivo*. En el estudio clínico de Riedl et al⁵⁵², se evalúa la formación de *biofilm* sobre CDJ de poliuretano recubiertos de heparina, en comparación con el mismo material no recubierto, durante una permanencia de 2-6 semanas. No se observa *biofilm* ni obstrucción en ninguno de los catéteres recubiertos, con un 10% de incrustaciones frente a un significativo 50% de incrustaciones en los CDJ control⁵⁵². En condiciones *in vitro*, la heparina también impide el depósito de incrustaciones, pero es susceptible a la colonización de *P. mirabilis*²⁰¹. Posteriormente, Cauda et al²³⁶ efectúan un estudio comparativo del rendimiento de la heparina a largo plazo en obstrucción ureteral crónica bilateral, poniendo de manifiesto un depósito significativamente menor de incrustaciones en aquellos dispositivos heparinizados tras un mes en contacto con la orina. Asimismo, tras su extracción, los catéteres mantienen la capa de heparina intacta debido probablemente a su unión covalente al poliuretano²³⁶. Finalmente, y en contraposición a los resultados anteriores, Lange et al⁵⁵⁴ evidencian *in vitro* la ineficacia de esta sustancia para la disminución de la adhesión bacteriana, con resultados incluso inferiores a CDJ comerciales estándar sin recubrir⁵⁵⁴.

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos o AMPs consisten en proteínas de bajo peso molecular con actividad antimicrobiana de amplio espectro contra bacterias, virus y hongos⁵²⁵. Son diversos tanto en su estructura como en sus mecanismos de acción, enfocados principalmente en la disrupción de la pared y membrana celular de las bacterias, así como en interrumpir la replicación genómica y la síntesis de proteínas. La posibilidad del desarrollo de resistencia a los AMPs por parte de las bacterias es escasa gracias a su mecanismo de acción multifactorial^{555,556}.

Uno de los AMPs empleados en recubrimientos de catéteres ureterales es el péptido inhibidor RNA III o RIP, que ha demostrado la capacidad de inhibir en *S. aureus*, la expresión de genes involucrados en la formación de *biofilm* y toxinas y a su vez aumentar la expresión de aquellos implicados en las respuestas al estrés, inhibiendo la comunicación intercelular⁵⁵⁷. Cirioni et al⁵⁵⁸ describen una reducción significativa de la adhesión bacteriana proporcionada por parte de RIP en su evaluación *in vivo*.

La taquiplesina III es otro AMP que posee actividad de amplio espectro contra bacterias Gram+ y Gram-, así como contra hongos^{525,526,559}. En el mismo estudio mencionado anteriormente, también se demostró el papel bactericida de la taquiplesina III contra las cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*. Asimismo, Minardi et al⁵⁶⁰ determina que recubrir los catéteres con taquiplesina III permite inhibir el crecimiento bacteriano hasta 1000 veces más, en comparación con catéteres no recubiertos.

Con el objetivo de aumentar la densidad de AMPs sobre la superficie y generar así mayor resistencia a la adhesión de microorganismos, se ha propuesto la conjugación de estos péptidos con cepillos poliméricos^{555,561,562}. Las evaluaciones llevadas a cabo tanto *in vitro* como *in vivo* muestran la viabilidad de esta combinación, su biocompatibilidad y su efectividad en la inhibición del crecimiento bacteriano, en particular de *P. aeruginosa*^{555,561,562}.

Polietilenimina

Gultekinoglu et al⁵⁶³ han desarrollado un recubrimiento para catéteres de poliuretano que consiste en la unión covalente de polietilenimina (PEI) a un CDJ de poliuretano para formar una superficie con morfología de cepillo. La acción bactericida de los cepillos de PEI reside en la disrupción de la membrana celular de las bacterias, evitando a su vez su adhesión⁴⁵⁵. La evaluación *in vitro* puso de manifiesto su acción bactericida y antiadhesiva frente a *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. mirabilis*, así como una ausencia de citotoxicidad⁵⁶³. Tras estos resultados, los mismos autores pusieron a prueba este CDJ modificado, tanto *in vitro* en un modelo dinámico de *biofilm*, como *in vivo* en el modelo murino. Los resultados demuestran que la acción antiadhesiva y bactericida por contacto consigue inhibir un 50% y un 90% de las incrustaciones *in vitro* e *in vivo*, respectivamente⁵⁶⁴.

Quitosano

El quitosano o chitosán es un polímero biodegradable no tóxico que proviene de la desacetilación de la quitina, con capacidad de inhibir el crecimiento de un amplio espectro bacteriano y la formación de *biofilm* sobre las superficies^{457,458,526}. Su mecanismo de acción, todavía por elucidar, parece estar relacionado con el aumento de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana^{526,565}. Debido a su naturaleza poco soluble, el quitosano presenta ciertas limitaciones para su uso como recubrimiento de catéteres y para compensar este inconveniente, se han analizado derivados cuaternarios del quitosano solubles en agua⁵²⁶. A este respecto, se ha observado en condiciones estáticas *in vitro*, que la combinación de quitosano

con polivinilalcohol (PVA) reduce la adhesión de proteínas y posee acción antibacteriana⁵⁶⁶. Adicionalmente, ha mostrado la acción antibacteriana del quitosano contra *Staphylococcus* resistentes a antibióticos cuando se carga sobre cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA), acción significativamente superior al PMMA tanto solo, como en combinación de gentamicina⁵⁶⁷.

Asimismo, se ha desarrollado un recubrimiento multicapa, ensamblando la heparina y el quitosano sobre películas de politereftalato de etileno (PET), con el objetivo de favorecer las capacidades antiadhesivas y antibacterianas de la capa de este compuesto⁵⁶⁸. Genera una disminución significativa de la adhesión y de la supervivencia bacteriana tras la incubación de este recubrimiento con *E. coli*, que se potencia con la incorporación de nanopartículas de plata⁵⁶⁸.

Gendina

La gendina es un antiséptico que contiene violeta de genciana y clorhexidina¹⁹⁴. El análisis comparativo *in vitro* e *in vivo* de catéteres recubiertos de gendina frente a no recubiertos y a catéteres recubiertos de hidrogel de plata, refleja una resistencia significativa por parte de los dispositivos recubiertos a la adherencia de bacterias multirresistentes. En comparación con el hidrogel de plata, la gendina es más eficaz *in vivo* para la prevención de la colonización bacteriana y las UTI por *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y las especies de *Candida*⁵⁶⁹.

Copolímeros basados en la dihidroxifenilalanina

Los copolímeros de 3,4 dihidroxifenilalanina (DOPA) de polietilenglicol metoxilado se han mostrado buenos candidatos como recubrimiento de catéteres urinarios con resultados prometedores para reducir la adhesión bacteriana^{570,571}. MacPhee et al⁵⁷² en un esfuerzo por potenciar esta actividad antimicrobiana, han diseñado un recubrimiento formado por copolímeros basados en DOPA y partículas de amonio cuaternario y plata, aumentando así sus propiedades bactericidas. Estos recubrimientos mostraron una actividad bactericida superior al 99,9% frente a *E. coli* en condiciones *in vitro*, manteniéndose a niveles no citotóxicos⁵⁷².

3.3.5 CDJ liberadores de fármacos

Además de las estrategias de recubrimiento concebidas hasta el momento, la investigación en materia de catéteres ureterales se centra actualmente en incorporar la tecnología que dote a los dispositivos con la capacidad de liberar sustancias con acción local⁴⁴⁹. El uso de CDJ liberadores de sustancias permitirá disminuir el consumo de fármacos y evitar la retirada temprana de los CDJ como medidas ante los efectos adversos que ocasionan^{449, 454, 526}.

Esta tecnología, de desarrollo más avanzado en el área de *stents* vasculares, en su aplicación en el tracto urinario persigue el objetivo de reducir la sintomatología asociada a los CDJ y combatir la colonización bacteriana, los *biofilm* y las UTI⁴⁵⁴. En 1997 se publican los primeros estudios *in vitro* relativos a catéteres ureterales y prostáticos liberadores de antibióticos, con resultados prometedores en la reducción de la adhesión bacteriana^{573,574}. A principios de este siglo XXI, se evalúan tanto *in vitro* como *in vivo* catéteres antibacterianos liberadores de triclosán^{575,576}. Estas investigaciones culminan en dos estudios clínicos que no muestran resultados significativos en la inhibición de la infección, incrustación o *biofilm*; aunque sí en la mejora del bienestar en los pacientes^{577,578}. Como herramienta para reducir la sintomatología asociada, en 2010 se incluye al ketorolaco en catéteres ureterales liberadores de fármacos, sometiéndose tanto a estudios experimentales como clínicos^{579,580}. Asimismo, recientemente ha surgido un área de interés

relacionada con el uso de catéteres liberadores de fármacos para el tratamiento tópico adyuvante del carcinoma de tracto urinario superior de bajo grado^{449,581}. No obstante, este capítulo, enmarcado dentro de las estrategias de mejora de los efectos adversos y complicaciones de los CDJ, se va a centrar en los avances relativos a catéteres ureterales liberadores de fármacos cuyo propósito es la disminución de *biofilm* y UTI, o bien la reducción del dolor y molestias en los pacientes.

Antibióticos

Los antibióticos pueden exhibir acción bacteriostática o bactericida⁵²⁶ y su incorporación a los recubrimientos de los CDJ se efectuó inicialmente mediante la técnica de *dip coating* con soluciones que contenían antibióticos como la gentamicina, ciprofloxacina o norfloxacina^{582,583}. Si bien este método se mostró eficaz a corto plazo, con una duración de pocas horas, esta técnica de recubrimiento presenta perfiles de liberación incontrolada, que dan lugar a la liberación de altas concentraciones iniciales que pueden llegar a ser citotóxicas, seguidas de dosis inferiores a la concentración mínima inhibitoria. Esto resulta en una eliminación incompleta de las bacterias conllevando una infección posterior que será más difícil de erradicar debido al desarrollo de resistencias⁵⁸⁴. Se determina por tanto, para la obtención de una actividad antibacteriana efectiva, una constante de liberación de al menos la concentración mínima inhibitoria del antibiótico en cuestión⁵²⁶.

Como solución a los inconvenientes del método de recubrimiento por inmersión, se plantea la incorporación de los fármacos a recubrimientos biodegradables, de manera que el antibiótico se vaya liberando a medida que se produce la degradación del compuesto que recubre al CDJ^{458,526,585}. Los recubrimientos más empleados a este respecto son el PVP, poliuretano y el fosfato cálcico^{526,585}. Asimismo, se han explorado tecnologías liberadoras de fármacos basadas en el uso de enzimas. En particular, la enzima lipasa B embebida en un recubrimiento de policaprolactona (PCL) con gentamicina. La PCL constituye el sustrato para la lipasa, que desencadena su degradación y la ulterior liberación de la gentamicina, con una efectividad demostrada de 16 días. Sin embargo, esta estrategia se ha abandonado debido a problemas de biocompatibilidad por parte de la lipasa B⁵⁸⁵.

Los antibióticos que se han probado en catéteres urinarios y cuya eficacia en la reducción del crecimiento bacteriano ha sido demostrada *in vitro* son la rifampicina, tigeciclina, oxacilina, cefotaxima y vancomicina^{586,587}. Diversos autores han confirmado que la combinación de antibióticos entre ellos o con otras sustancias ha mostrado tener un efecto antibacteriano sinérgico^{526,588,589}. En particular, la vancomicina exhibe mayor efecto antibacteriano en combinación con la tigeciclina y la rifampicina⁵⁸⁷. Minardi et al⁵⁸⁸ comprobaron *in vivo* en el modelo murino la eficacia de catéteres liberadores de rifampicina en combinación con la inyección intraperitoneal de tigeciclina para inhibir la formación de *biofilm* de *E. faecalis*. Muestran además que esta efectividad se da solamente con la combinación de estas dos sustancias, pues la rifampicina genera resistencias por parte de bacterias Gram+ con gran rapidez cuando se emplea de forma aislada⁵⁸⁸. Esta misma sinergia se observa también en modelo animal al combinar la administración sistémica de amikacina con la disposición de CDJ liberadores de claritromicina⁵⁸⁹.

En relación a la sinergia de los antibióticos con otros fármacos y sustancias, John et al⁵³¹ describen que en condiciones *in vitro*, el tratamiento del recubrimiento de hidrogel con ciprofloxacina, gentamicina y cefazolina, aumenta significativamente tanto la intensidad como

la duración de la acción de estos antibióticos frente a *E. coli* y *E. faecalis*, en comparación con el uso del hidrogel sin tratar.

Los antibióticos representan sustancias complejas para su uso en CDJ liberadores de fármacos, el desarrollo de resistencias constituye un problema considerable en sí mismo, cuyo riesgo además se ve aumentado debido a la baja susceptibilidad de los *biofilm* a las dosis terapéuticas de los antibióticos⁵⁹⁰. Para continuar con su empleo, es necesaria una mayor comprensión de los mecanismos de resistencia por parte de las bacterias integrantes del *biofilm*, hasta ahora no esclarecidos detalladamente⁵⁹⁰. Considerando por tanto el gran inconveniente que supone el uso de antibióticos, los esfuerzos se centran ahora en los CDJ liberadores de fármacos en los que se han incorporado combinaciones de antibióticos, péptidos y biomateriales con acción de amplio espectro, como los péptidos antimicrobianos mencionados en el capítulo anterior, eludiendo la problemática relacionada con la resistencia antimicrobiana de los componentes del *biofilm*^{450,556}.

Triclosán

El triclosán es un agente antimicrobiano de amplio espectro cuya eficacia, tanto antimicrobiana como antiinflamatoria ha sido demostrada en estudios relacionados con la cavidad oral y la piel durante las últimas décadas^{525,591}. Dada esta efectividad, se ha considerado como sustancia en catéteres ureterales liberadores de fármaco con potencial para reducir las UTI y los síntomas asociados a los CDJ^{525,590}. En función de su dosis, el triclosán posee una acción tanto bacteriostática como bactericida. Es un potente inhibidor de la enzima enoil-ACP reductasa (NADH), implicada en la síntesis bacteriana de ácidos grasos. La enzima diana del triclosán se encuentra sólo en las bacterias y por lo tanto no afecta a las células humanas. A dosis mayores, la acción bactericida del triclosán consiste en la desestabilización de membranas plasmáticas^{590,592}.

Basándose en estas propiedades del triclosán, Boston Scientific desarrolló el CDJ Triumph® stent (Boston Scientific Corporation, EE.UU.), impregnado en este agente y que ha sido evaluado tanto *in vitro* como *in vivo*^{525,526}. El grupo de Chew et al ha mostrado la efectividad de este dispositivo, en condiciones laborales, contra diversas cepas bacterianas en la que se incluyen *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* y *S. aureus*. Sin embargo, *E. faecalis* y *P. aeruginosa* poseen resistencia al triclosán^{554,575}. La inhibición del crecimiento de *P. mirabilis* fue confirmada *in vivo* por los mismos autores en un modelo animal de UTI⁵⁷⁶. A raíz de estos resultados iniciales, estudios adicionales *in vitro* mostraron que el triclosán puede reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias expresadas en infecciones bacterianas o en disrupciones mecánicas del urotelio, asimismo evidenciaron cómo el triclosán potencia la acción de antibióticos de uso clínico habitual⁵⁹³⁻⁵⁹⁵.

Sin embargo, dos estudios clínicos efectuados al respecto muestran resultados dispares^{577,578}. El primero, un estudio agudo prospectivo y aleatorizado, de 1-2 semanas de duración no refleja una acción antibacteriana por parte del triclosán, aunque sí demuestra una mejora de los síntomas y molestias asociados a los CDJ⁵⁷⁷. El estudio crónico de 3 meses de duración efectuado por Mendez-Probst et al⁵⁷⁸, no evidencia beneficios significativamente clínicos con respecto a la colonización bacteriana y al urocultivo con el empleo del CDJ Triumph®, aun a pesar de producir una disminución del consumo de antibióticos.

Si bien los resultados con las concentraciones de triclosán utilizadas en estas formulaciones son prometedores, el uso de este agente sigue siendo controvertido debido a su citotoxicidad hacia

las células de mamíferos y al desarrollo de resistencias bacterianas⁵⁹⁰. El triclosán nunca ha manifestado *in vitro* ni *in vivo*, la inducción de ningún tipo de resistencia bacteriana y sin embargo, el prototipo Triumph® (Boston Scientific Corporation, EE.UU.) no ha llegado a aprobarse por parte de la FDA⁵⁹⁵. A día de hoy no está claro que el triclosán tenga cabida en urología para la prevención del *biofilm* y las UTI, aunque puede tener potencial en la reducción de los síntomas asociados a los CDJ dado su efecto antiinflamatorio y aptitudes sinérgicas con otras sustancias antimicrobianas⁵²⁵.

Ketorolaco

El ketorolaco es un AINE de uso en diversas disciplinas quirúrgicas para paliar el dolor posoperatorio^{449,525}. La primera investigación del ketorolaco como agente de aplicación tópica en el tracto urinario se llevo a cabo por parte de Beiko et al⁴⁴⁴, en el que este fármaco mostró superioridad frente a la oxibutinina y a la lidocaína en su instilación intravesical para el tratamiento de las molestias asociadas a la litotricia extracorpórea. No obstante, este efecto significativo se presentó solamente durante la primera hora posquirúrgica.

Como sustancia de liberación en catéteres ureterales, se sometió a análisis en modelo porcino, demostrando su seguridad y exhibiendo una cinética de liberación durante 30 días⁵⁷⁹. En este estudio, Chew et al⁵⁷⁹ describen la ausencia de efectos adversos asociados al uso tópico de esta sustancia, así como una menor concentración plasmática, en riñón e hígado en comparación con la administración sistémica del fármaco. Igualmente, las concentraciones en tejido vesical y ureteral son mayores con el uso del CDJ liberador de fármaco, lo que indica la capacidad del dispositivo de liberar dosis altas del fármaco en los tejidos circundantes y la orina, con menor repercusión sistémica que la medicación oral⁵⁷⁹. La seguridad de esta sustancia se ha corroborado a nivel clínico en 276 pacientes con CDJ durante 4-10 días, donde además se ha observado una reducción del 49% del consumo de analgésicos, especialmente en la cohorte de pacientes menores de 45 años⁵⁸⁰. Este hallazgo se considera significativo, pues se registra una mayor incidencia de molestias asociadas a los CDJ en los pacientes jóvenes^{152,156}. Sin embargo, en el contexto clínico, los CDJ liberadores de ketorolaco no logran disminuir de manera significativa las consultas no programadas con el urólogo ni la tasa de retirada temprana de los dispositivos debido a complicaciones asociadas⁵⁸⁰. Estos resultados son prometedores pero se requiere de futuras evaluaciones para la obtención de conclusiones acerca de la repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes de la acción tópica del ketorolaco en CDJ liberadores de fármacos⁵²⁵.

Ketoprofeno

El ketoprofeno también pertenece al grupo de los fármacos AINEs, con una acción excelente en el tratamiento del cólico renal⁴⁴⁹. El grupo de investigación de Barros et al han desarrollado un BUS con la capacidad de liberación de ketoprofeno para aunar los beneficios de un dispositivo biodegradable y el potencial de este AINE para la reducción de las molestias generadas por los CDJ⁵⁹⁶. En la evaluación efectuada por estos autores, la superficie de este catéter con distintas composiciones de materiales biodegradables se recubre de ketoprofeno mediante la técnica de impregnación con CO₂ supercrítico. El análisis *in vitro* mediante espectroscopia infrarroja transformada de Fourier confirma la adhesión de ketoprofeno a la superficie del BUS y evidencia un mayor contenido del fármaco en aquellos CDJ compuestos de goma gellan frente a aquellos con mayor proporción de alginatos, probablemente a causa de una mayor densidad de grupo hidroxilo de estos primeros⁵⁹⁶. En relación con la cinética de liberación, el 50% de la sustancia se libera durante las primeras 10 horas y la mitad restante en las 60 siguientes. Además, los

estudios de citotoxicidad revelan una buena biocompatibilidad de estos dispositivos, cuyo potencial en la reducción de los síntomas asociados a los CDJ reside en la acción local del AINE durante los primeros días tras la inserción del catéter⁵⁹⁶. Futuros estudios *in vivo* han de confirmar estos resultados prometedores del BUS liberador de ketoprofeno⁵⁹⁶.

Ácido salicílico

El ácido salicílico es un metabolito de la aspirina que posee efectos antimicrobianos⁵⁹⁷. Las estrategias de liberación de este fármaco se han propuesto por medio de polímeros a base de salicilato que liberan ácido salicílico como metabolito de su degradación, ejerciendo así su acción antibacteriana para disminuir el establecimiento de *biofilm* sobre las superficies⁵⁹⁸. De manera específica para el tracto urinario, se ha seleccionado un polímero de acrilato de poliuretano depositado con rayos ultravioleta, que contiene acrilato salicílico²²⁷. Bajo ambientes acuosos, el polímero se hidroliza y libera ácido salicílico, dejando la estructura del dispositivo intacta. La tasa de liberación de ácido salicílico depende de la composición del polímero, y se ha demostrado que la liberación de dicho ácido inhibe la formación de *biofilm* de *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, así como de *S. aureus*. Su efecto se ha medido *in vitro* a través del estudio de la concentración mínima de erradicación de *biofilm* y mediante bioluminiscencia, revelando que estos catéteres recubiertos son eficaces contra la formación de *biofilm* de *E. coli* durante hasta 5 días. Aunque actualmente se desconoce el mecanismo, se cree que obstaculiza la percepción de cuórum bacteriano o *quorum sensing*, bloqueando las señales excretadas por las bacterias que desencadenan una expresión génica colectiva²²⁷.

Clorhexidina

La clorhexidina es una sustancia antimicrobiana con baja toxicidad hacia las células de mamíferos y que pertenece al grupo de las bisguanidas. Posee, dependiendo de su dosis y de la cepa bacteriana, acción tanto bacteriostática, como bactericida. La clorhexidina es un compuesto cargado positivamente cuyo mecanismo de acción incluye la destrucción de la membrana citoplasmática, dada su afinidad con las superficies de las células bacterianas cargadas negativamente^{590,599}.

Diversos métodos de liberación de clorhexidina han sido estudiados tanto *in vitro* como *in vivo*⁶⁰⁰⁻⁶⁰². El barnizado o inmersión de los catéteres con clorhexidina al 1% ha demostrado, mediante el análisis con microscopía electrónica y recuento de UFC en orina, ser factible y efectivo en la inhibición de cepas de *Enterococcus*, *Pseudomonas* y *E. coli* durante 1 semana⁶⁰⁰. Asimismo, el barnizado con clorhexidina al 2% permite incrementar la duración de su efecto hasta 2 semanas⁶⁰⁰. Igualmente, el uso conjunto de este agente con otras sustancias y materiales tiene como resultado una sinergia en su efecto antimicrobiano. La combinación de la clorhexidina con sulfato de protamina manifiesta una acción efectiva tanto *in vitro* como *in vivo* contra *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. epidermidis*⁶⁰². Finalmente, la captación y liberación de clorhexidina mediante nanoesferas es también una estrategia eficaz que ha demostrado ser significativamente más efectiva al barnizado tradicional en dispositivos de silicona y cuya acción se extiende hasta las dos semanas de duración⁶⁰¹.

De los estudios mencionados, las nanoesferas de clorhexidina muestran resultados muy prometedores con un buen control de liberación^{590,601}. El uso de la clorhexidina representa ventajas frente a los antibióticos, ya que presenta una eficacia más prolongada en el tiempo y sin el desarrollo de resistencia bacteriana. No hay evidencia de reacciones adversas a este compuesto, por lo que puede resultar una opción óptima para el desarrollo de CDJ liberadores

de fármacos, una vez se hayan obtenido más resultados relativos a la eficacia y seguridad de esta tecnología en los pacientes⁵⁹⁰.

Nanopartículas de plata

La plata es un elemento con una acción antimicrobiana potente que se ha empleado durante siglos como antibacteriano, antivírico y antifúngico en diversas formulaciones⁵⁴⁶. En concreto, su forma ionizada es conocida por ser un agente antibacteriano de amplio espectro contra cepas Gram+ y Gram-, teniendo como diana un gran número de componente bacterianos y haciendo improbable el desarrollo de resistencias⁵⁴⁵. Con respecto a los catéteres ureterales liberadores de fármaco, la presentan en forma de nanopartículas con su forma ionizada^{227,546}. Dayyoub et al⁵⁴⁵ analizan *in vitro* la acción antibacteriana y antiadhesiva de catéteres de poliuretano y silicona con un recubrimiento compuesto de nanopartículas de plata recubiertas de lípido de tetra-éter procedente de *Thermoplasma*, distribuidas en una capa hidrofóbica de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) cargada con norfloxacina. Efectuaron su evaluación en un modelo de incrustación con orina artificial, evidenciando que la combinación de la norfloxacina, las nanopartículas de plata y el recubrimiento polimérico tienen una acción multifactorial en la inhibición del crecimiento de *P. mirabilis* y el depósito de incrustaciones⁵⁴⁵. Recientemente, se ha desarrollado un BUS cuyo recubrimiento consta de nanopartículas de oro y plata, que han demostrado un efecto bactericida significativo y duradero tanto *in vitro* como *in vivo*, potenciado por el carácter biodegradable del dispositivo, que proporciona una liberación constante de los bactericidas, así como la eliminación de los restos bacterianos⁶⁰³.

Óxido de cinc

El óxido de cinc (ZnO) es un compuesto semiconductor de óxido metálico con propiedades ópticas y piezoeléctricas, y a su vez actividad fotocatalítica con aplicabilidad en el ámbito biomédico como antibacteriano⁶⁰⁴. Laurenti et al^{605,606} proponen el uso del ZnO como compuesto de liberación en catéteres urinarios liberadores de fármacos antimicrobianos. Han desarrollado un recubrimiento que combina capas porosas de ZnO con películas de polímeros de 2-hidroxietil metacrilato hidrofílico (HEMA) depositadas mediante la técnica de secado denominada *drop-casting*. Esta combinación del ZnO con los polímeros HEMA proporciona un perfil de liberación significativamente más controlado y prolongado en el tiempo con respecto al ZnO aislado, que se caracteriza por una liberación del 30% del compuesto a las 2 horas y del 100% a los 7 días. Los resultados de este estudio son prometedores y abren la posibilidad de futuras evaluaciones del poder antibacteriano de esta tecnología^{605,606}.

3.3.6 Catéteres ureterales biodegradables

El desarrollo de catéteres ureterales biodegradables (BUS) ha ganado un interés significativo en los últimos años, debido a que estos dispositivos presentan un potencial prometedor en su aplicación clínica^{453,607}. Un BUS consiste en un dispositivo con la capacidad de, tras proporcionar soporte mecánico y drenaje urinario durante un tiempo determinado, degradarse en pequeñas partículas o fragmentos que pueden ser excretados a través de la orina sin repercusiones clínicas⁴⁵³. Esto ofrece la posibilidad de superar ciertas complicaciones de los CDJ causadas por su naturaleza bioestable^{453,608}.

En primer lugar, la eliminación de un segundo procedimiento quirúrgico para su retirada supone una disminución de la ansiedad de los pacientes y una mejoría de su predisposición a someterse a futuras colocaciones de un CDJ. Se elude también la dificultad que presentan algunos dispositivos en las maniobras de extracción^{12,31,617}. Cobra especial importancia esta supresión de

la necesidad de retirada en pacientes pediátricos, que han de someterse a una anestesia general para estos procedimientos, con los riesgos que ello conlleva^{453,607}.

Por otro lado, aunque sin evidencia científica al respecto, se confía que previsiblemente la biocompatibilidad y menor rigidez de los materiales biodegradables empleados para la conformación de los BUS proporcionen mayor bienestar en los pacientes, sumado a la progresiva eliminación del dispositivo que rebaja la intensidad y duración de los síntomas ocasionados por los catéteres^{607,609}. Diversos autores afirman que los BUS promueven una menor adhesión bacteriana y formación de *biofilm* e incrustaciones, ya que la degradación continua del catéter provoca un cambio constante en la microestructura de la superficie del dispositivo que dificulta la adhesión de bacterias y cristales de la orina^{453,609,610}. Igualmente, la degradación del catéter consigue evitar una complicación importante asociada a los CDJ bioestables, el síndrome del catéter olvidado, cuyas repercusiones pueden tener efectos deletéreos en el funcionamiento renal^{247,608,609}.

Finalmente, otra de las ventajas proporcionadas por los BUS es la reducción de los costes sanitarios, que viene dada por un lado, de eliminar el procedimiento cistoscópico de retirada y por otro, de la disminución de los costes indirectos derivados del manejo de las complicaciones causadas por los CDJ, entre los que consta el gasto que implica el tratamiento de los catéteres calcificados u olvidados^{243, 449,607,608}.

3.3.6.1 Características del catéter ureteral biodegradable ideal

Atendiendo a las características que ha de cumplir un catéter ureteral biodegradable ideal, debe presentar una estructura estable y funcional, que le permita mantener sus propiedades mecánicas durante el tiempo de degradación estipulado. Este dispositivo ha de cumplir las expectativas de un catéter ureteral, proporcionando drenaje de la orina y función de andamio interno para la cicatrización adecuados^{145, 453,608}.

En cuanto a su comportamiento biodegradable, los materiales deben completar su degradación en un tiempo determinado, y que este sea predecible y controlable de manera que se adecúe a la indicación clínica del dispositivo. Asimismo, para que este proceso sea seguro, las dimensiones de los productos resultantes de la degradación tienen que ser mínimas para evitar cualquier tipo de fenómeno obstructivo al ser excretados^{145, 453,608}.

El diseño, la rigidez, la flexibilidad, la lubricación y el coeficiente de fricción deben posibilitar la inserción y ascenso del BUS a través de obstrucciones, así como de igual manera prevenir su migración^{145,450}.

Idealmente, los materiales que conforman estos catéteres han de presentar una biocompatibilidad adecuada, con un efecto inocuo sobre el urotelio^{145,453}. Tanto el propio material como sus metabolitos no deben inducir una respuesta inflamatoria ni absorberse en el tracto urinario. Igualmente, tampoco pueden ser mutagénicos, antigénicos, carcinogénicos o tóxicos^{145, 453,608}.

En cuanto a la monitorización de la inserción y seguimiento de los dispositivos, sería adecuado que además de radiopacos, fueran ecogénicos, siendo de interés que generaran algún tipo de tinción de la orina para efectuar el control del proceso de degradación, siempre y cuando esta no fuera de color rojo^{145,608}.

Por último, los catéteres deben conservar todas estas propiedades tras los procesos de esterilización⁶⁰⁸.

Hasta la fecha y a pesar de los esfuerzos llevados a cabo en investigación, ninguno de los desarrollos tecnológicos ha dado lugar al BUS ideal, aunque son muchos los avances relativos a diseños y mejoras de las características mecánicas y de biocompatibilidad. Actualmente uno de los principales obstáculos para el desarrollo de un BUS con aplicación clínica lo constituye la falta de control y predicción de la degradación de los dispositivos⁴⁵³. Esto se debe a que el ambiente urinario representa un medio cambiante, dependiente de cada individuo y del proceso morboso que sufra, afectando todos estos factores al mecanismo de degradación de los distintos diseños y materiales⁶⁰⁸.

3.3.6.2 Materiales biodegradables

Existen dos patrones principales de degradación, la degradación biológica y la degradación química. La primera tiene lugar mediante la escisión enzimática de los polímeros, mientras que la hidrólisis se produce cuando el material entra en contacto con un medio acuoso, produciéndose la ruptura de los puentes de hidrógeno intermoleculares⁶⁰⁸. Los materiales biodegradables son aquellos que poseen en su estructura química grupos lábiles susceptibles de ruptura por parte de alguno de estos procesos. La vía principal de degradación de los polímeros empleados en urología, aunque no se dé de manera exclusiva, es la hidrólisis, dada la naturaleza acuosa del medio urinario^{608,611}. Este proceso de degradación varía en función del pH de la orina, la ingesta hídrica del paciente, la composición de la orina y de las características del material empleado, incluyendo su peso molecular y la capacidad de absorción del agua, responsable de su degradación^{608,611}.

Los materiales utilizados comúnmente en urología son los polímeros de origen natural, los polímeros sintéticos y los metales.

Polímeros de origen natural

Los BUS a base de hidrogeles compuestos de gelatina, alginato, goma gellan o su combinación, han demostrado ser un tipo de material ventajoso por su biocompatibilidad y por la falta de respuesta inflamatoria inducida por parte de sus productos de degradación⁶¹². En particular, el alginato, un polisacárido lineal procedente de algas marinas, debido a su alta capacidad de formar hidrogeles, se emplea de manera frecuente en dispositivos médicos. Para hacerse biodegradable, el alginato se somete a una oxidación y, en función del grado de esta oxidación se determina su tasa de degradación⁶¹³. El BUS descrito más recientemente procedente de polímeros de origen natural, ha sido desarrollado por el grupo de Barros et al, del 3B's Research Group: Biomaterials, Biodegradable and Biomimetics, en Portugal^{32,607,620}. Para la determinación de la composición de los dispositivos, se incluyó una variedad de diferentes mezclas de alginato, goma gellan y gelatina que se evaluaron *in vitro* en orina artificial, analizando sus propiedades mecánicas durante la degradación⁶¹³. El catéter se degrada entre los 14 y 60 días, y la tasa de degradación puede controlarse alterando la proporción de los materiales. Los autores también probaron la biocompatibilidad y la capacidad de este biomaterial para prevenir la adhesión bacteriana, evidenciando una citotoxicidad y colonización bacteriana favorables en comparación con los CDJ bioestables estándar⁶¹³. Sin embargo, la tasa de degradación mostrada en este estudio no se corresponde con la resultante en el estudio *in vivo* efectuado posteriormente por este mismo grupo de investigación⁶⁰⁹.

Polímeros sintéticos

Los polímeros sintéticos biodegradables constituyen materiales inertes cuyas principales ventajas son la biocompatibilidad y la ausencia de inmunogenicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad y toxicidad⁶¹⁴. Los polímeros sintéticos utilizados más frecuentemente son los alfa-hidroxiácidos, incluidos el ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), PLGA, policaprolactona (PCL) y polidioxanona (PDX). El PLA y el PCL presentan unos tiempos de degradación relativamente lentos, de meses a años, mientras las tasas de degradación del PGA y PDX son relativamente rápidas, con duraciones de semanas a meses^{453,615}. La hidrólisis es el mecanismo principal de degradación en los polímeros sintéticos, en la que, de manera pasiva, las cadenas poliméricas se escinden en oligómeros y monómeros reaccionando con las moléculas de agua. Durante este proceso se produce una acidificación del medio por la formación de cadenas con extremos de grupo carboxilo, acelerando así la tasa de hidrólisis en este proceso autocatalítico⁶¹⁶. No obstante, en cierta medida aunque con mucha menor representatividad, la degradación de estos materiales se puede ver acelerada por procesos activos enzimáticos que descomponen los polímeros en monómeros no tóxicos fácilmente excretables por el organismo^{453,617}. Las propiedades de degradación del BUS pueden ser controladas por diferentes factores, tales como el tamaño y la estructura del dispositivo y de los materiales que lo conforman, la longitud de la cadena molecular, la mezcla de varios polímeros en diferentes proporciones y su modificación química^{453,608}.

El PGA es un poliéster alifático termoplástico lineal de lenta degradación que ha presentado resultados favorables en cuanto a la adhesión bacteriana e incrustación^{179,618,619}. El PLA es un polímero que se ha valorado ampliamente para la conformación de dispositivos médicos debido a su biocompatibilidad y baja toxicidad, ya que genera ácido láctico como producto de degradación^{617,620}. Además, presenta unas propiedades mecánicas idóneas, pero una tasa de degradación de 4 a 6 meses que supone una limitación para el uso de este material^{621,622}. Se ha evaluado a su vez para reconstrucciones del uréter en ingeniería tisular y, dado que no presenta una buena adhesión celular, se combina con colágeno para favorecer la epitelización de la matriz polimérica^{618,623}.

En cuanto a los copolímeros, presentan mayor facilidad de degradación que los polímeros que los componen por separado⁶¹⁸. Con respecto al PLGA, este se polimeriza con ácido glicólico y ácido láctico en distintas proporciones, combinando así las ventajas de ambos componentes⁴⁵³. Se ha considerado ampliamente el uso combinado del PLGA con otros biomateriales para el ensamblaje de BUS^{453,608}. La tasa de degradación y el perfil de liberación del catéter se pueden ajustar mediante el control de la proporción de ácidos glicólico y láctico, y la cantidad de carga inicial de PLGA⁶²⁴⁻⁶²⁶. Zou et al⁶²⁵ han analizado *in vitro* la combinación de PGA y PLGA para su aplicación en BUS, evidenciando que mediante el tratamiento térmico del entrelazado de polímeros se logra una cristalización del PGA que proporciona tiempos de degradación más prolongados. Observaron igualmente que la variación de las combinaciones entre PGA y PLGA permite controlar las propiedades mecánicas y resistencia a la compresión del dispositivo⁶²⁵.

La PCL también se ha evaluado en combinación con el PLGA, este último en proporción ácido glicólico: láctico de 20:80⁶²⁶. La valoración *in vivo* muestra a los 72 días una degradación completa del dispositivo, que acontece de manera gradual desde el extremo distal hasta el proximal, reduciendo así la posibilidad de obstrucción⁶²⁶.

Metales

Los metales generalmente exhiben propiedades de resistencia y degradación superiores en comparación con los polímeros de origen natural o sintético, lo que los hace muy atractivos para su aplicación en catéteres y *stent*⁶²⁷. La aleación a base de magnesio, elemento que existe de manera natural en el cuerpo humano, se considera un material favorable para la conformación de catéteres ureterales metálicos degradables⁴⁵³. Tiene buena biocompatibilidad, sus metabolitos son inocuos y presenta una tasa de degradación más rápida que la de los polímeros presentados anteriormente. Recientemente, Lock et al⁶²⁸ verificaron la posibilidad de aplicación de la aleación de Mg²⁺ para el desarrollo de BUS. Sus resultados mostraron que el Mg²⁺ posee un buen rendimiento tanto relativo a sus propiedades mecánicas, como antimicrobianas, demostrando el gran potencial de este elemento para su aplicación clínica urológica. No obstante, el control de la corrosión de la aleación de Mg²⁺ continúa constituyendo un obstáculo que ha de resolverse en futuras investigaciones, siendo la modificación de la superficie una solución posible⁴⁵³.

3.3.6.1 Síndrome del catéter olvidado

El síndrome del catéter olvidado es una complicación derivada del carácter bioestable de los CDJ. Tiene lugar cuando el paciente no se somete a un seguimiento adecuado y el CDJ no se extrae en el tiempo programado, originando una cronificación de los efectos adversos del dispositivo por su presencia indefinida en el tracto urinario^{191,244}. No existe una definición estricta del tiempo a partir del cual se considera un catéter como olvidado, pues hay autores que lo determinan a partir de los 3-6 meses^{629,630}, frente a definiciones más antiguas en las que se establece como tal, cuando sobrepasa una permanencia en el tracto urinario de 12 meses^{243,631}. El tiempo medio que transcurre entre la colocación del CDJ y la retirada y manejo de este, oscila en la bibliografía entre los 18 y los 36 meses, siendo el tiempo más prolongado que se ha reflejado en la literatura científica de 23 años^{243, 629,632}.

Las causa de que estos catéteres se queden retenidos tanto tiempo se debe a una falta de seguimiento del tratamiento por parte del médico y/o del paciente⁶³¹. Este fallo es el resultado de la interrupción de la comunicación entre el clínico y el sujeto que, en ciertas ocasiones incluso desconoce que se le ha colocado un CDJ^{243,630}. Murtaza et al⁶³⁰ describen que en su serie de 28 pacientes, el 60,5% no fueron conscientes de la presencia del CDJ, el 21%, a pesar de conocerlo se mostraron reacios a su retirada y el 5,2% tenía una idea equivocada sobre la naturaleza permanente del dispositivo, ignorando la necesidad de su extracción.

Este síndrome evoluciona de manera silente y el catéter no se detecta, bien hasta que el paciente se somete a alguna prueba de imagen rutinaria, o acude a consulta a causa de síntomas urinarios, siendo los más frecuentes el dolor en el flanco en el 25,3% de los pacientes, síntomas irritativos en un 18,8%, hematuria en el 18,1%, e infección urinaria recurrente en el 12,3%^{138,629}. No obstante, a pesar de la ausencia de sintomatología durante un tiempo prolongado, los efectos que ocasiona la presencia del CDJ en el tracto urinario y los procedimientos que se llevan a cabo para su manejo tienen una repercusión importante en la función renal del individuo^{247,248}. En el momento de la retirada del CDJ, un 73,6% de los pacientes sufre UTI recurrentes y un 18,4-21,5% enfermedad renal crónica^{629,630}. Asimismo, un 17,8% de los CDJ presentan migración⁶²⁹ y de acuerdo con Monga et al⁶³², el 68% estarán incrustados, un 45% fragmentados y en el 14% de los casos, tanto incrustados como fragmentados. Las incrustaciones constituyen la complicación más representativa del síndrome de catéter olvidado^{247,248}.

Las UTI de repetición, las pielonefritis y el deterioro importante de la función renal que ocasiona este síndrome pueden conllevar incluso la pérdida de la unidad renal y, en raras ocasiones, la muerte^{13,266,271,636}. De acuerdo con la literatura científica consultada, se describen 5 casos en total de mortalidad a causa de CDJ olvidados^{247,629}. En 3 casos está relacionado con sepsis posoperatoria tras intervenciones quirúrgicas complejas para la extracción de los dispositivos. Los dos casos restantes se corresponden con un fallo renal crónico y la negativa del paciente a someterse a tratamiento, y el último, debido a complicaciones intraoperatorias y comorbilidades^{247,629}.

En cuanto al tratamiento de estos pacientes, se lleva cabo un abordaje terapéutico multimodal⁶³². Hasta un 77% de los pacientes se somete a más de una intervención para la retirada de las incrustaciones y extracción de los dispositivos, que pueden aparecer tanto migrados como fragmentados^{243,632}. Los procedimientos que se efectúan habitualmente son, litotricia extracorpórea de las incrustaciones y posterior extracción cistoscópica del CDJ, nefrostomía percutánea, nefrolitotomía, litotricia mediante abordaje endoscópico retrógrado y cirugía reconstructiva ureteral^{243,632,633}.

Además de las repercusiones sanitarias, el síndrome del catéter olvidado genera un impacto económico relevante²⁴³. Sancaktutar et al²⁴³ efectuaron un análisis de los costes generados durante el tratamiento de todas las complicaciones derivadas de este proceso, teniendo en cuenta el tiempo de hospitalización, las pruebas de imagen, los tratamientos médicos y las intervenciones quirúrgicas. Evidenciaron que la totalidad del gasto calculado implica una carga económica 6 veces superior al coste medio de retirada de un CDJ en el tiempo establecido de acuerdo con su indicación²⁴³. Además, estos costes asociados al CDJ olvidado aumentan de manera proporcional a la duración de la retención del dispositivo²⁴³. Esta complicación asociada a los CDJ puede tener consecuencias médico-legales, dado que bajo ciertas circunstancias, se consideraría un acto negligente el seguimiento incorrecto de los pacientes con CDJ por parte del urólogo^{243,631}.

El desarrollo de BUS funcionales permitirá la erradicación completa de este síndrome. Hasta entonces, mientras continúe el uso de CDJ bioestables, se aboga por una mejor información al paciente, incluyendo instrucciones por escrito, el establecimiento de la fecha de retirada del catéter previo al alta hospitalaria del paciente y el desarrollo de tecnologías que permitan un seguimiento adecuado del CDJ tanto por parte del clínico, como del paciente^{243,632}. Durante los últimos años se han desarrollado aplicaciones para smartphone y redes sociales específicas para facilitar el control y la comunicación entre el urólogo y los pacientes con CDJ. Las evaluaciones al respecto han mostrado una mayor eficiencia por parte de estos sistemas para mantener un adecuado contacto con los pacientes y evitar el retraso en la retirada y la pérdida de seguimiento de los catéteres^{634,635}.

3.3.6.3 Investigación preclínica

Los puntos críticos encontrados en el curso de las investigaciones enfocadas en el desarrollo de BUS adecuados para su uso clínico han sido la biocompatibilidad de los materiales y la degradación controlada y no obstructiva^{610,636}. Con respecto a la primera, considerando que la mayoría de los materiales empleados para la conformación de BUS son de empleo en dispositivos e instrumental médico, como el PGA y PLGA, su biocompatibilidad ya ha sido demostrada con anterioridad. En aquellos estudios que evalúan la biocompatibilidad de sus materiales, se analizan histológicamente los tejidos en busca de signos de inflamación y daño

urotelial⁶³⁶⁻⁶³⁸. El principal problema relativo a los tiempos de degradación de los BUS es la falta de correspondencia entre la tasa de degradación *in vitro* e *in vivo*⁶²². Este se debe a que además de la composición y diseño del propio catéter, son determinantes en esta degradación la composición de la orina de los pacientes, el pH, la presencia de infección, peristaltismo y RVU⁶⁰⁸. El desarrollo de un BUS aceptable para uso clínico exige, además de un control y predicción del tiempo de degradación adaptado a la indicación del catéter, la ausencia de fragmentos que provoquen obstrucción en el tracto urinario durante su excreción^{452,622}. Asimismo, la adsorción de restos del dispositivo representa un problema que deriva en inflamación crónica de la pared ureteral^{621,622}. Hoy día, los grupos de investigación enfocados en esta línea de investigación están muy definidos y, a pesar de no haber logrado un BUS definitivo para uso clínico, han efectuado avances relevantes en esa dirección.

Una de las primeras evaluaciones de un BUS, se llevó a cabo por parte del grupo de Lingeman et al⁶³⁹ y consistió en un ensayo clínico de fase I sobre 18 pacientes, a los que se sometió a nefrolitotomía percutánea y a la disposición del catéter ureteral TUDS® (Boston Scientific Corporation, EE.UU.), un catéter biodegradable con morfología de CDJ que ya no está disponible comercialmente hoy día. Estos catéteres mostraron un buen drenaje de orina a las 48 horas de seguimiento y se degradaron al mes tras su disposición, mostrando un rendimiento prometedor con apenas una migración distal en vejiga el primer día⁶³⁹. No obstante, su posterior ensayo clínico en fase II no obtuvo resultados satisfactorios, pues el 20% de los TUDS migraron en las primeras 48 horas y el 22% fracasó en el mantenimiento de un drenaje de orina adecuado⁶⁴⁰. Adicionalmente, fragmentos producto de la degradación de los dispositivos quedaron retenidos durante más de 3 meses en 3 pacientes, requiriendo litotricia extracorpórea y ureteroscopia para su resolución⁶⁴⁰.

La línea de investigación de Lumiaho et al relativa a BUS está enfocada en diseños de catéteres ureterales segmentarios biodegradables, compuesto por polímeros de SR-PLA y SR-PLGA^{159,641,642}. Los primeros análisis en 1999 y 2000, de su BUS SR-PLA 96 manifestaron una buena biocompatibilidad de los materiales, comparable a los CDJ estándar, pero una alta tendencia a la migración debido a que presentaba unas propiedades mecánicas insuficientes. Igualmente, se observa un tiempo prolongado de degradación de hasta 24 semanas de duración, en contraposición a las 6 semanas previstas por los autores, y que además resulta en ciertos casos de hidronefrosis^{622,641}. Para solventar la falta de control de la tasa de degradación, valoran en 2007 y 2011 *in vivo* su diseño de BUS segmentario helicoidal compuesto de un polímero de SR-PLGA^{159,642}. Los resultados en el modelo animal pusieron de manifiesto una diferencia significativa en la aparición de RVU en favor de la prótesis biodegradable con respecto a un CDJ bioestable^{159,642}. Además, se constatan mejores propiedades de drenaje con el BUS SR-PLGA, que se degrada en 8 semanas sin causar ninguna obstrucción ureteral. Finalmente, este diseño presenta una mayor capacidad de expansión radial, proporcionando una mayor fijación al urotelio, reduciendo así el riesgo de migración y mejorando el rendimiento del dispositivo anterior^{159,642}.

Por otra parte, Li et al⁶²¹ y Jin et al⁶⁴³, evaluaron sus diseños de BUS en el modelo canino, un modelo sano y un modelo de lesión ureteral por arma de fuego, respectivamente. En el estudio de Li et al⁶²¹, insertan un catéter ureteral tubular de PLA de 50 mm durante la reparación quirúrgica del uréter. La urografía excretora y los renogramas pusieron de manifiesto que, en comparación con la anastomosis ureteral sin catéter, el BUS no afectaba a la dinámica del tracto urinario, protegía la función renal y prevenía la estenosis ureteral. Se describe una tasa larga de

degradación, de más de 120 días, así como la presencia de fragmentos de dispositivo embebidos de forma transitoria en los uréteres⁶²¹. El uso de este BUS segmentario permitió la cicatrización adecuada, cuyas características de drenaje, así como histológicas no muestran diferencias significativas con respecto a las prótesis bioestables, aunque inducen al inicio de los seguimientos y de forma temporal, hiperplasia urotelial e inflamación⁶²¹. En cuanto al BUS de Jin et al⁶⁴³, compuesto de magnesio, PLLA y PLGA en distintas proporciones y con el extremo distal rectilíneo con diámetro decreciente, proporciona un drenaje comparable al de un CDJ estándar. Se degrada completamente a la quinta semana, observándose no obstante, grandes fragmentos del dispositivo durante la degradación⁶⁴³. Recientemente, este último grupo ha desarrollado otro BUS conformado por aleaciones de magnesio y poliuretano, que demuestra su biocompatibilidad, mejora el drenaje urinario con respecto a su prototipo anterior y proporciona en el modelo porcino una permanencia de 4 semanas⁶⁴⁴.

Zhang et al⁶³⁶ también han desarrollado y validado en 2014 en modelo canino un BUS biodegradable mono-jota con canal interno. Es un dispositivo de pared fina trenzada fabricado mediante técnicas textiles, combinando filamentos de PGA y PLGA con sulfato de bario⁶³⁶. Este catéter desencadena una reactividad tisular similar a la de un CDJ bioestable, pero carece de radiopacidad tras su inserción y la degradación da lugar a fragmentos en la pelvis renal y la vejiga, aunque las dimensiones de estos no superan los 300 μm ⁶³⁶. Es reseñable el mantenimiento de las propiedades mecánicas por parte de la prótesis hasta las 3 semanas, completándose su degradación en la cuarta semana⁶³⁶.

Es de gran relevancia el trabajo del grupo de Chew et al, a partir de cuyas investigaciones en colaboración con Poly-Med Inc (EE.UU.), han desarrollado el BUS Uriprene[®], habiéndose perfeccionado de momento tres generaciones de este dispositivo^{610,637,638}. La evaluación de 2008 en modelo porcino de la primera generación de Uriprene[®] muestra una biocompatibilidad favorable y una degradación sin fragmentos obstructivos⁶¹⁰. Este catéter, que se inserta a través de una vaina de acceso ureteral, presenta una tasa de UTI significativamente inferior en su comparativa frente al control⁶¹⁰. Sin embargo, un 16% de los dispositivos migran, el tiempo de degradación se prolonga hasta las 10 semanas y presenta comportamiento obstructivo⁶¹⁰.

Con el fin de superar los escollos encontrados durante la evaluación de la primera generación del Uriprene[®]⁶¹⁰, los autores desarrollaron y probaron respectivamente, en 2010 y 2013 la segunda y tercera generación de Uriprene[®] en modelo porcino^{637,638}. Se modificaron la proporción y la conformación de los materiales a fin de obtener tiempos de degradación más cortos y proporcionar la rigidez adecuada para la colocación de los BUS coaxialmente a una guía, obviando el uso de la vaina de acceso ureteral⁶³⁸. Tanto el Uriprene[®] de segunda como de tercera generación presentaron suficiente resistencia axial y radial para su correcta inserción^{637,638}. El Uriprene[®] de segunda generación se degradó en 7-10 semanas⁶³⁸, lo que aún se considera prolongado por parte de los autores, mientras que el de tercera generación comenzó el día 14 y se completó el 28, similar a los tiempos de permanencia clínica perseguida en estos estudios^{154,637}. Una característica importante de esta degradación descrita por los autores fue su progresión gradual de distal a proximal, evitando así la obstrucción y liberando antes a la UUV de la presencia del extremo distal y el consiguiente RVU asociado. A diferencia del Uriprene[®] de primera generación, estos dos modelos no produjeron obstrucción, aunque se encontraron fragmentos del Uriprene[®] de tercera generación en la vejiga de un ejemplar, sin repercusiones clínicas^{637,638}.

El grupo de Wang et al han desarrollado mediante *electrospinning* un catéter ureteral tubular biodegradable compuesto de PCL y PLGA^{615,626}. La combinación de distintas proporciones de PCL y PGLA ha revelado que mayor presencia de PCL proporciona tiempos de degradación más prolongados y mayor resistencia mecánica. La evaluación de este diseño segmentario incluye el estudio de su biocompatibilidad, que se confirmó mediante la implantación del dispositivo en el músculo dorsal del conejo⁶¹⁵. El análisis de la seguridad y degradación *in vivo* en modelo porcino reveló que la degradación comienza en el día 28 desde el extremo distal del BUS y avanza en dirección proximal hasta el día 70⁶²⁶. Además, exhibe un gran potencial para su aplicación clínica, pues en comparación con un CDJ de poliuretano, este BUS PCL/PLGA causa significativamente menos hidronefrosis, inflamación e irritación uroteliales⁶²⁶.

Con respecto al diseño intraureteral BraidStent[®] desarrollado por nuestro grupo de investigación, teniendo en consideración la dificultad de retirar un dispositivo bioestable intraureteral y la necesidad actual de catéteres ureterales biodegradables, los dos estudios que analizan este diseño en material no biodegradable, representan la prueba de concepto del diseño para las posteriores evaluaciones fabricado en materiales biodegradables^{144,487}. Este prototipo está compuesto de una combinación de polímeros y copolímeros de PGA y Glycomer 631 combinados entre sí y dispuestos en diseño trenzado para proporcionar una degradación gradual, omitir así los fragmentos de tamaño obstructivo y la pérdida repentina de las propiedades mecánicas del catéter^{145,487}. Su principal indicación es servir de andamio interno para la cicatrización tras el abordaje quirúrgico ureteral⁶⁰⁸. Las evaluaciones realizadas en 2018 y 2020, del BraidStent[®] biodegradable en modelo porcino han demostrado una tasa de degradación predecible y controlada que ocurre entre la tercera y sexta semana tras su disposición, sin ningún fenómeno obstructivo durante la hidrólisis de los materiales^{145,645}. El BUS mantiene las características validadas en estudios anteriores, de prevención del RVU, eliminación de la inflamación en la UUV y recuperación posquirúrgica adecuada del uréter, suprimiendo la necesidad de una intubación completa de la longitud del uréter en indicaciones determinadas^{144,487}. Además, se describe asimismo la persistencia del peristaltismo ureteral bajo el extremo distal del BraidStent[®] en el 58-83% de los uréteres, lo que probablemente evitaría el espasmo ureteral, una fuente de dolor en los pacientes¹⁴⁵. Sin embargo, este diseño biodegradable ha presentado tasas de migración y bacteriuria más elevadas que las obtenidas con el BraidStent[®] bioestable, cuestiones que implican la mejora de los sistemas de anclaje del diseño y el desarrollo de recubrimientos antimicrobianos¹⁴⁵.

El BUS procedente de polímeros de origen natural desarrollado y analizado *in vitro* por el grupo de Barros et al, del 3B's *Research Group-Biomaterials, Biodegradable and Biomimetics* y la empresa Hydrumedical, ha sido posteriormente sometido a estudio *in vivo*^{596,609,613} (**Figura 7**). El catéter muestra una degradación homogénea sin ninguna repercusión en el flujo de orina⁶⁰⁹. Las unidades renales porcinas con el BUS mostraron mejores condiciones histológicas en comparación con un CDJ estándar, demostrando la biocompatibilidad idónea de estos materiales⁶⁰⁹. El siguiente paso de este grupo será la realización de estudios clínicos para determinar la seguridad y viabilidad del uso del BUS en humanos⁴⁴⁹. Sin embargo, los problemas que limitan actualmente la aplicación terapéutica de este dispositivo son su corto tiempo de degradación de 10 días, su baja radiopacidad y su progresiva pérdida de estabilidad a lo largo de la degradación⁶⁰⁹. Este mismo dispositivo ha sido modificado por este grupo para conferirle la capacidad de liberación de ketoprofeno para aunar los beneficios de un dispositivo biodegradable y la aplicación local de sustancias para la reducción de las molestias generadas por los CDJ, cuya cinética se ha analizado *in vitro*⁵⁹⁶. Otra vertiente de este BUS liberador de

fármacos es el tratamiento adyuvante tópico del carcinoma urotelial de tracto urinario superior de bajo grado, sometido a tratamiento quirúrgico conservador⁵⁸¹.

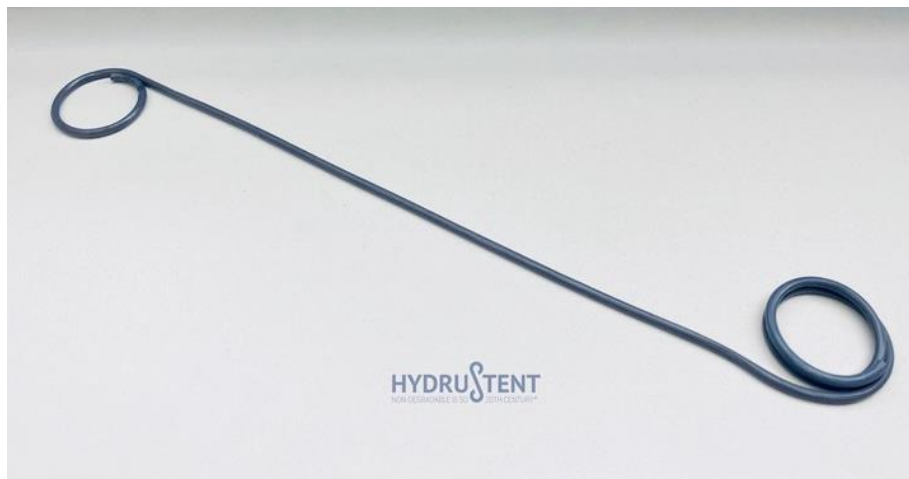


Figura 7. BUS HydruStent de polímeros de origen natural desarrollado por la empresa Hydrumedical y 3B's Research Group-Biomaterials, Biodegradable and Biomimetics. Imagen cedida por el Dr. A. Barros.

Finalmente, el grupo de Gao et al⁶⁰³ presentan un BUS trenzado con morfología de CDJ compuesto de PGA y PLGA, que incorpora propiedades antibacterianas por medio de la inclusión de nanopartículas de oro y plata embebidas en una matriz polimérica. Con un efecto bactericida significativo y duradero tanto *in vitro* como *in vivo*, este dispositivo se degrada de forma segura en el modelo porcino a los 14 días. No se detectan fragmentos durante la degradación, que acontece de forma escalonada. La naturaleza biodegradable del catéter y de su recubrimiento se describen como factores potenciadores de la acción antibacteriana de las nanopartículas, pues proporcionan una liberación de los agentes bactericidas y una eliminación de los restos microbianos⁶⁰³.

Hipótesis y objetivos

I. Hipótesis

El empleo de catéteres ureterales conlleva un riesgo intrínseco muy alto de colonización microbiana y por consiguiente, de formación de *biofilm*¹⁶⁷. Este fenómeno exacerba la sintomatología urinaria, dolor y complicaciones asociados a los CDJ, favoreciendo a su vez el desarrollo de bacteriuria e infecciones de tracto urinario (UTI)^{198,231}. La estrategia planteada por parte de nuestro grupo de trabajo para disminuir la incidencia de este fenómeno se basa en la inhibición de la adhesión bacteriana durante la colocación del catéter, puesto que la contaminación del dispositivo durante el procedimiento de inserción representa la principal fuente de microorganismos que colonizan los catéteres ureterales^{201,216}. Se define, por tanto, la hipótesis principal de este trabajo como “la heparina como recubrimiento en un catéter ureteral biodegradable inhibe la adhesión bacteriana durante la colocación de este”. La heparina es un glicosaminoglicano altamente sulfatado, cuya carga negativa le proporciona un carácter antiadherente⁵⁵². Es una molécula segura, con eficacia probada como recubrimiento de *stents* vasculares, cuyo potencial se está investigando como recubrimiento antibacteriano y anti-incrustación para catéteres ureterales^{201, 236,552}. Esta hipótesis se evaluará, por un lado, mediante un estudio comparativo *in vitro* de la aparición de bacteriuria en polímeros y copolímeros biodegradables recubiertos frente a sus análogos no recubiertos. Se valorará asimismo la liberación del recubrimiento de heparina a lo largo del tiempo. Por otro lado, se analizará *in vivo* de manera comparativa el tiempo de aparición de bacteriuria entre el catéter ureteral biodegradable BraidStent®-H y un CDJ estándar.

En relación con los catéteres ureterales biodegradables (BUS), actualmente no existe ningún dispositivo comercialmente disponible que muestre un comportamiento biodegradable. A pesar de las innovaciones alcanzadas hasta el momento en este campo, aún no se ha desarrollado un BUS que cumpla con todas las características idóneas y necesarias para su uso clínico⁴⁴⁹. Son escasos los estudios experimentales *in vivo* a este respecto, cuyos resultados reflejan una serie de obstáculos que comprometen la seguridad y efectividad de estos dispositivos^{243, 449,608}. La falta de control en la velocidad de degradación^{609,610} es uno de ellos, que impide predecir el tiempo de efectividad del catéter y por tanto su uso. Por otro lado, en algunos estudios, el proceso de degradación genera fragmentos de gran tamaño y migraciones que dan lugar a obstrucciones que pueden afectar a la función renal⁶³⁶⁻⁶³⁸. Adicionalmente, esta incidencia de migración de los dispositivos biodegradables puede ser superior a la de los CDJ debido a que estos catéteres ureterales pierden parte de sus propiedades mecánicas a medida que se van degradando⁶⁰⁹.

En base a lo anterior, nuestro grupo de investigación desarrolló el BUS BraidStent®, bajo la premisa de que la combinación de distintos materiales biodegradables en disposición trenzada en un BUS permite obtener una tasa de degradación controlada, predecible y segura. La validación de este dispositivo *in vivo* ha demostrado que la conformación de un catéter ureteral biodegradable con materiales que presenten distintas velocidades de degradación conocidas posibilita establecer tiempos de permanencia definidos, de acuerdo con la combinación y proporción de cada material⁶⁴⁵. La degradación ocurre de manera paulatina, evitando que la funcionalidad del dispositivo se vea comprometida, dado que no tiene lugar una degradación simultánea de todos los materiales⁶⁴⁵. En relación con la problemática de los fragmentos de degradación de gran tamaño y la migración de los dispositivos en degradación, el BraidStent® se conforma en un diseño trenzado con sistemas de anclaje en los extremos, cuyo objetivo es el de

generar productos de degradación de dimensiones mínimas y prevenir a su vez la migración del catéter, teniendo como resultado la liberación de fragmentos expulsables, con una ausencia total de fenómenos obstructivos durante la degradación de este BUS⁶⁴⁵.

El BraidStent®-H ha evolucionado a partir de los resultados favorables obtenidos con el diseño anterior y con el objetivo de dotarlo de una mayor capacidad antimicrobiana. Por tanto, es necesario corroborar que este nuevo prototipo preserva las bondades hasta ahora alcanzadas en el entorno experimental por parte del BraidStent®. Se establecen las dos siguientes hipótesis secundarias de este estudio como “la combinación de distintos polímeros y co-polímeros y su recubrimiento de heparina para la conformación de un catéter ureteral biodegradable permite obtener una tasa de degradación controlada, predecible y segura” y “un catéter ureteral biodegradable con diseño trenzado, sistemas de anclaje en los extremos y recubierto, generará pequeños fragmentos no obstructivos y prevendrá su migración”. Para evaluar estas hipótesis en el contexto de una posible interferencia del recubrimiento de heparina en el comportamiento biodegradable del BraidStent®-H y en su rendimiento como catéter ureteral, se plantean dos estudios. En primer lugar, el estudio *in vitro* mencionado con anterioridad, permitirá confirmar también la tasa y proceso de degradación de los polímeros, co-polímeros recubiertos de heparina y de sus combinaciones en diseño trenzado, para la conformación de este BraidStent®-H. En segundo lugar, se efectuará la evaluación *in vivo* de manera comparativa del BraidStent®-H frente a un CDJ en el modelo porcino.

El estudio *in vivo* engloba un total de tres ensayos experimentales. Un primer ensayo comparativo entre el BraidStent®-H y el CDJ enfocado en el análisis de su degradación y capacidad de drenaje urinario en el tracto urinario superior. Los dos ensayos siguientes constituyen dos escenarios experimentales que posibilitan la valoración del mantenimiento de la capacidad funcional del BraidStent®-H durante su degradación. Estos dos ensayos comprenden modelos experimentales de patología urológica, típicamente tratados en clínica mediante la disposición de un CDJ: un modelo de perforación ureteral iatrogénica y de estenosis ureteral benigna e intrínseca. Dada la ausencia de extremo vesical debido a su diseño intraureteral, las indicaciones del BraidStent®-H excluyen todas aquellas circunstancias en las que su disposición cumpla la función de dilatar la UUV^{145,645}. Estudios previos *in vivo* relativos al BraidStent® y sus prototipos bioestables han manifestado que, tras cirugía mínimamente invasiva ureteral, la intubación exclusiva de la sección ureteral tratada genera una cicatrización y un drenaje urinario comparables a los proporcionados por un CDJ, cuyo uso involucra a la totalidad del uréter y UUV^{145, 487,645}. Por este motivo, se pretende validar la capacidad de este nuevo diseño BraidStent®-H para cumplir con las expectativas de un CDJ en el tratamiento endourológico de estas lesiones, en términos de cicatrización ureteral favorable y permanencia del dispositivo acorde con su indicación. La cuarta hipótesis de este trabajo se corresponde por tanto con “en el tratamiento de lesiones ureterales, la intubación exclusiva de la zona tratada proporcionada por el BraidStent®-H, favorece la cicatrización de manera equivalente a la intubación de toda la longitud del uréter proporcionada por un CDJ”.

En línea con nuestras investigaciones previas con respecto a la mejora de los efectos adversos ocasionados por los catéteres ureterales, el diseño BraidStent®-H mantiene el carácter intraureteral de su antecesor, basado en que un dispositivo de tales características procurará previsiblemente un mayor bienestar a los pacientes que un CDJ^{145,645}. De acuerdo con la literatura científica, la presencia del extremo vesical de un CDJ se describe como una de las principales características responsable de sus efectos adversos¹⁴³. A pesar de que la etiología de

estos efectos adversos continúa siendo a día de hoy objeto de debate¹⁶⁷, diversas teorías señalan al RVU e irritación del trigono vesical como causas de los síntomas sufridos por parte de los pacientes, siendo los principales el dolor y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI)^{98, 123,459}. El RVU e irritación urotelial se originan por la presencia del extremo distal del CDJ, que cruza la UUV y se asienta e interacciona con el urotelio de la vejiga de la orina^{98, 122,123, 166, 261,274}. El uso de un catéter intraureteral elimina la presencia de material a ese nivel, previniendo por tanto la aparición de RVU y disminuyendo el daño ocasionado en uréter distal, UUV y trigono vesical^{144,145,645}. La quinta y última hipótesis se define como “el catéter intraureteral BraidStent®-H evitará la aparición de reflujo vesicoureteral y disminuirá la irritación urotelial a nivel de trigono vesical, reduciendo previsiblemente la incidencia de efectos adversos asociados a los CDJ”. El estudio experimental en modelo porcino estructurado en tres ensayos que se plantea en el presente proyecto permitirá comprobar, además de todo lo expuesto con anterioridad, si efectivamente este diseño BraidStent®-H preserva las capacidades antirreflujo y de reducción del daño tisular a nivel de trigono vesical alcanzadas en las investigaciones precedentes llevadas a cabo por parte de este grupo de investigación^{145,645}.

II. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar un novedoso diseño de catéter ureteral, BraidStent®, biodegradable, intraureteral, antirreflujo y recubierto de heparina. Para ello, se plantea la consecución de los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar la capacidad del recubrimiento de heparina del BraidStent®-H para inhibir a corto plazo la aparición de bacteriuria.
2. Valorar la idoneidad del diseño trenzado y de la combinación de materiales biodegradables del catéter recubierto de heparina BraidStent®-H, para alcanzar una degradación *in vivo* no obstructiva, en un tiempo comprendido entre las 3 y las 6 semanas.
3. Determinar si el diseño BraidStent®-H cumple con las especificaciones e indicaciones de un catéter ureteral doble jota en un modelo experimental *in vivo*.
4. Evaluar la eficacia del diseño intraureteral biodegradable del BraidStent®-H en el tratamiento endourológico de lesiones intrínsecas benignas de la pared ureteral.
5. Evaluar la capacidad del diseño intraureteral de BraidStent®-H para reducir el daño tisular en trígono vesical y suprimir la aparición de reflujo vesicoureteral.

Justificación unitaria de la tesis

1. Pertinencia de la actividad

El CDJ representa una de las herramientas más habituales para el mantenimiento del drenaje de orina y prevención de la obstrucción ureteral en la práctica clínica urológica⁹⁸. Su uso provoca efectos adversos y complicaciones que afectan hasta al 80% de los pacientes, con gran repercusión en la calidad de vida de estos²⁵¹. El RVU y el efecto irritativo del extremo distal del CDJ sobre el trígono vesical, han sido descritos como dos de las principales causas de la sintomatología asociada a estos dispositivos. Estos dos efectos se relacionan con el diseño del catéter, que discurre desde la pelvis renal, a lo largo de uréter y descansa sobre el trígono vesical tras atravesar el orificio ureteral¹⁶⁹.

Por otra parte, al igual que su diseño, el carácter bioestable de los materiales que componen los CDJ no está exento de inconvenientes. La necesidad de retirada de los catéteres, además del gasto hospitalario que supone, conlleva todos los riesgos y posibles trastornos a los pacientes intrínsecos a un acto quirúrgico, aunque este en la mayoría de casos sea ambulatorio⁶⁰⁸. Además, la formación de *biofilm* e incrustaciones sobre la superficie de los CDJ constituyen un agravante de la sintomatología provocada por los mismos, así como una posible causa de infección de tracto urinario, que repercute negativamente en el tiempo de cateterización y en el manejo farmacológico y hospitalario de los pacientes¹⁹⁸.

En este sentido, a pesar de los numerosos avances alcanzados por las investigaciones relativas a catéteres y *stents* urinarios, hasta el momento no se ha desarrollado un dispositivo que posea las características establecidas para un catéter ureteral ideal y que a su vez cumpla con las expectativas de un CDJ convencional. Evitar el RVU, paliar los síntomas asociados a los CDJ, reducir la tasa de UTI y proporcionar una degradación predecible, controlada y no obstructiva, se han identificado como factores fundamentales que se han de resolver para poder proporcionar al clínico un dispositivo funcional compatible con una buena calidad de vida de los pacientes^{455, 458, 462, 525, 608}.

El presente trabajo está dirigido a desarrollar y evaluar de manera experimental un diseño de catéter ureteral biodegradable, antirreflujo y recubierto de heparina, denominado BraidStent®-H. Este diseño está encaminado a suprimir el RVU, degradarse de manera predecible y segura y reducir de forma significativa la irritación del trígono vesical y la bacteriuria asociada a los CDJ.

Para la consecución de los objetivos marcados en este proyecto de tesis, se plantea, en primer lugar, el estudio *in vitro* de los materiales y recubrimiento del catéter para valorar la tasa de degradación, el rendimiento del recubrimiento en la inhibición de la bacteriuria y su liberación en orina.

En segundo lugar, se propone el estudio experimental comparativo en la especie porcina en tres escenarios distintos para evaluar el comportamiento del nuevo diseño en el tracto urinario superior. El primero consiste en un modelo sano enfocado en el estudio del comportamiento y posibles complicaciones y efectos adversos del BraidStent®-H en el tracto urinario. Los dos escenarios siguientes consisten en valorar si el BraidStent®-H cumple con las funciones de un CDJ estándar, en dos modelos experimentales de afección urológica, una perforación iatrogénica ureteral y un modelo de uropatía obstructiva intramural.

2. Modelo animal

El empleo de modelos animales en este proyecto de investigación está completamente justificado de acuerdo con el RD 53/2013. El desarrollo de este trabajo incluye el uso de alternativas a los modelos animales mediante el estudio *in vitro* de los materiales y recubrimiento previo al desarrollo del prototipo definitivo de BraidStent®-H que se evalúa en modelo animal en el presente proyecto. Asimismo, el proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI13/02417 del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el que se enmarca el presente trabajo, incluye en su metodología el estudio, mediante un entorno computacional, de la dinámica del tracto urinario superior cuando tiene alojado un CDJ. Este estudio computacional ha representado el paso inicial para el desarrollo de simulaciones que permitan la evaluación de nuevos diseños de catéter ureteral y su repercusión en el flujo de orina, con el objetivo de reducir y refinar el uso de modelos animales para este propósito^{646,647}. En línea con estas investigaciones y en el proyecto consecutivo a este, con referencia PI16/ 01707 ISCIII, el propio diseño del extremo distal del BraidStent® se ha sometido a evaluación computacional⁶⁴⁸.

La evaluación del BraidStent®-H en modelo animal y en particular en el modelo porcino, constituye la última fase de este trabajo, siendo imprescindible dado que no existen alternativas o animales de escala filogenética inferior que reproduzcan las condiciones necesarias para el desarrollo de esta investigación. Este trabajo representa una etapa preclínica en el desarrollo y evaluación de un diseño de catéter ureteral biodegradable, antirreflujo y recubierto, que reduzca los efectos adversos y complicaciones de los CDJ actuales. El planteamiento experimental presentado a continuación, permite valorar la seguridad y eficacia del dispositivo en el tracto urinario superior a largo plazo, posibilitando la extracción de conclusiones que dirijan su futuro análisis y aplicación a nivel clínico. A este respecto, los ensayos experimentales con modelos animales ofrecen 3 ventajas metodológicas frente a los estudios clínicos. En primer lugar, proporcionan una planificación temporal del seguimiento de los animales, incluyendo el estudio histológico en los tiempos que precisen. Además, la elección del número adecuado de animales, cumpliendo con la normativa y ética relativas al empleo de animales de experimentación. Finalmente, los estudios con modelos animales aportan homogeneidad tanto en los grupos de estudio, como en la gravedad y cronicidad de los procesos morbosos inducidos.

Se determina la especie porcina como la idónea para este estudio debido a sus similitudes morfológicas, fisiológicas e histológicas con el tracto urinario superior de la sp. humana, además de su facilidad de manejo y estabulación^{649,650}. En cuanto a la morfología del tracto urinario superior, la especie porcina es, a excepción de los primates, el único animal de experimentación que posee riñones multipapilares, similares a los de la sp. humana^{6,9}. El empleo de primates no humanos ha sido descartado por la trascendencia ética y legal que implica su uso, así como por las elevadas necesidades de recursos e infraestructuras que requieren estas especies.

En cuanto al tamaño, se ha determinado que los ejemplares de la especie porcina de 35-40 Kg de peso, presentan un tamaño renal semejante al de un humano de 70 Kg, con una masa de 200-250 g y unas dimensiones de 12 cm de diámetro longitudinal, 6 cm de transversal y 3 cm de espesor. Similar a las dimensiones del humano adulto, el uréter porcino tiene una longitud de 22-26 y un diámetro de la UUV de 4-6 Fr^{6, 16,27}. Dados los objetivos de este estudio, resulta fundamental la elección de un tracto urinario de un tamaño semejante al del ser humano, de manera que permita valorar el comportamiento y rendimiento del diseño completo del catéter, con las dimensiones más cercanas a las definitivas, adaptadas a la especie a la que va destinado, la sp. humana. Asimismo, para permitir su colocación y el seguimiento de los animales mediante

técnicas endourológicas, el diámetro del tracto urinario de los ejemplares seleccionados debe permitir la instrumentalización dentro del uréter. A excepción de la especie porcina, el resto de animales empleados habitualmente en experimentación poseen uréteres de menor calibre y longitud^{1, 9,651}. Los estudios previos en los que se han evaluado experimentalmente prototipos preliminares del diseño BraidStent[®], se han llevado a cabo también en la especie porcina^{145,645}.

Igualmente, a diferencia de las especies cunícola y canina, cuyos uréteres presentan una gran angulación a nivel de pelvis renal, el uréter porcino sigue un trayecto relativamente rectilíneo^{15,19,23,24}. Se descarta también la sp. ovina debido a que al disponerse el riñón izquierdo en el plano medio de la cavidad abdominal, el uréter ipsilateral describe una gran curvatura a lo largo de su recorrido^{1,3}. Con respecto a las características histológicas, funcionales y electrofisiológicas, diversos estudios comparativos han puesto de manifiesto que el modelo porcino es el más similar al humano, incluyendo los valores de presión intrapiélica^{21, 23,25}.

Todos los ejemplares de este estudio son de sexo femenino, debido a que la uretra pelviana del macho de la sp. porcina describe una flexura sigmoidea que dificulta considerablemente el acceso endoscópico retrógrado al tracto urinario, así como el sondaje uretral^{2,10}.

3. Planteamiento experimental

Una vez establecidos los objetivos del presente trabajo, la especie seleccionada y los sujetos de estudio se procede al desarrollo del planteamiento experimental. Este estudio se lleva a cabo bajo la aprobación del protocolo experimental en modelo porcino por parte del comité de ética en experimentación animal (CC-130704) del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU). Se cumple de esta manera 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. La financiación económica subyace del FIS del ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación (PI13/02417).

Este trabajo comprende dos estudios: un estudio *in vitro* y el estudio *in vivo* en la especie porcina.

3.1 BraidStent[®]-H.

El catéter BraidStent[®]-H, objeto del presente trabajo, es un diseño de catéter ureteral que ha sido desarrollado en el CCMIJU, habiéndose registrado el diseño no recubierto BraidStent[®] como Patente Europea con el código EP2749311A1. Tanto este diseño en materiales no biodegradables, como prototipos en material biodegradable no recubiertos de heparina se han evaluado en trabajos anteriores por parte de este grupo de investigación^{144,145, 487,645}.

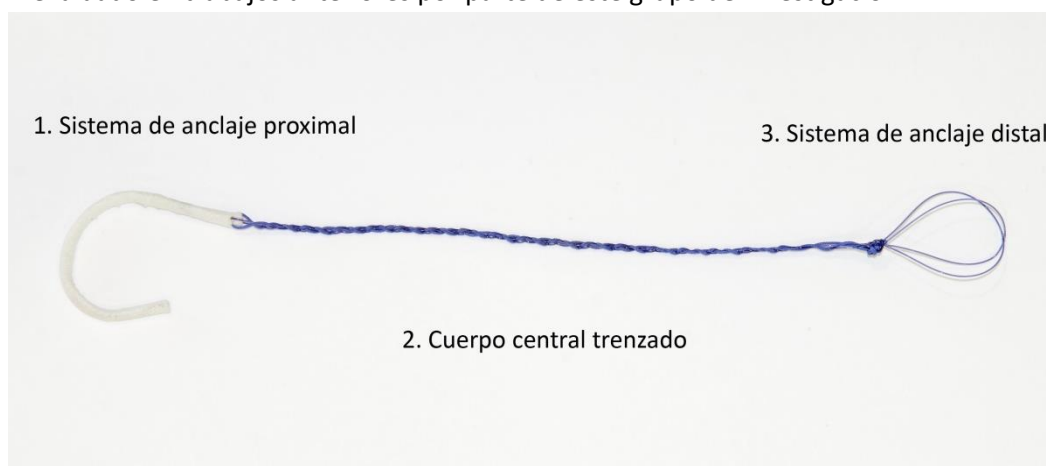


Figura 8. BraidStent®. A. Esquema general. B. Imagen del BraidStent®. 1. Sistema de anclaje proximal con forma de jota. 2. Cuerpo central trenzado sin canal interno. 3. Sistema de anclaje distal de doble hélice.

Este diseño BraidStent® está compuesto por 3 partes diferenciadas (**Figura 8**) que consisten en un cuerpo central trenzado y los sistemas de anclaje proximal y distal. El sistema proximal tiene morfología de jota de 4,7 Fr, con canal interno, que permite el drenaje de orina, previene la migración distal del dispositivo y facilita su colocación transuretral. El cuerpo central trenzado de 3 Fr de diámetro carece de canal interno y su calibre reducido tiene como objetivo proporcionar un drenaje de orina exclusivamente extraluminal, que se mantenga incluso en circunstancias en las que la luz ureteral se ve reducida por el edema del tejido tras su instrumentalización, evitando el carácter obstructivo de un catéter ureteral de mayor diámetro. El sistema de anclaje distal consta de una doble hélice redondeada y sin punta cuyo diámetro es de 36 Fr en expansión. Este extremo distal le proporciona al BraidStent® la característica de ser autorretentivo, mediante su anclaje a la pared ureteral, previene la migración proximal del catéter, que puede tener el resultado que el cuerpo central se pliegue sobre sí mismo. Por tanto, los extremos de este diseño constituyen dos sistemas anti-migración, que se anclan, con el objetivo de evitar el desplazamiento del catéter durante su proceso de degradación.

El catéter BraidStent® es un catéter antirreflujo gracias a su conformación intraureteral (**Figura 9**). Se ha suprimido el extremo vesical del dispositivo con el objetivo de omitir la interacción del catéter con la UUV, de manera que se reduzca la irritación a este nivel y se elimine el RVU. El RVU e irritación del trígono vesical se presentan como las principales causas de los síntomas sufridos por parte de los pacientes cateterizados y se originan por la presencia del extremo distal del CDJ^{98, 122,123, 166, 261,274}. Eliminando la presencia de catéter en uréter distal, orificios ureterales y trígono vesical, se pretende por tanto prevenir la aparición de RVU e irritación urotelial a ese nivel.

Dada la ausencia de extremo vesical, las indicaciones de un catéter ureteral de estas características excluyen todas aquellas circunstancias en las que la disposición de este cumpla la función de dilatar la UUV, estando indicada la colocación del BraidStent® principalmente tras cirugía ureteral, tanto endourológica, como vía laparoscópica o convencional así como el tratamiento de perforaciones ureterales. Este diseño defiende que el tratamiento de lesiones ureterales con un catéter intraureteral, en el que la intubación ureteral se circunscribe exclusivamente a la zona tratada, favorece la cicatrización de manera equivalente a la proporcionada por la intubación de toda la longitud ureteral por parte del CDJ⁴⁸⁷. La longitud del BraidStent® es de 14 cm en este estudio dado el tamaño del modelo animal, no obstante, esta longitud propuesta es susceptible de sufrir modificaciones en función de las dimensiones y localización de la lesión ureteral que se vaya a tratar. El principio de este catéter intraureteral es que quede dispuesto siempre 2-4 cm por encima de la UUV para eliminar la interacción del dispositivo con la misma.

Los materiales biodegradables que componen el BraidStent® consisten en una combinación de Glycomer™ 631 (Medtronic, Irlanda) y ácido poliglicólico (PGA, Aragón, España), materiales con diferentes velocidades de degradación. La combinación de distintos polímeros y copolímeros en un catéter ureteral biodegradable persigue el objetivo de obtener una tasa de degradación controlada, predecible y segura. La degradación ocurre de manera paulatina, cada polímero se degrada a distinta velocidad, evitando que la funcionalidad y propiedades mecánicas del dispositivo se vean comprometidas, dado que no tendrá lugar una degradación simultánea de todos los materiales. Los sistemas de anclaje están conformados exclusivamente de Glycomer™ 631, el material con menor velocidad de degradación, mientras que el cuerpo central combina tanto Glycomer™ 631 como PGA. Esta disposición permite que los extremos proximal y distal se mantengan mientras tiene lugar la degradación progresiva del dispositivo y que sean los últimos en desaparecer, previniendo migraciones y preservando la funcionalidad del catéter.



Figura 9. Ilustración explicativa de la disposición intraureteral del BraidStent®-H.

La elección de los materiales que conforman el BraidStent® se basa en los resultados de las evaluaciones *in vitro* del presente trabajo, en las que se persigue alcanzar la combinación de materiales que proporcione un tiempo de degradación completa del catéter de entre 3 y 6 semanas. Este rango de 3-6 semanas abarca el periodo medio de cateterización ureteral en clínica para el tratamiento endourológico de las lesiones representadas en los modelos experimentales de este trabajo^{325,335}.

El diseño trenzado del cuerpo central se ha desarrollado con el objetivo de solventar la problemática existente relativa a los fragmentos de degradación de gran tamaño liberados por los catéteres ureterales biodegradables actuales y su posible efecto obstructivo⁶¹⁰. Este trenzado tendrá como resultado unos productos de degradación compuestos por fragmentos de pequeño tamaño, expulsables y carentes de capacidad obstructiva.

El recubrimiento del BraidStent®-H consiste en una capa de heparina sódica depositada mediante la técnica *dip coating*, que se expone a continuación en el capítulo “3.2 Estudio *in vitro*”. La carga total de heparina en cada catéter es de 233,33 mg, dispuesta en una capa de recubrimiento de 82 μm de espesor. La heparina es un glicosaminoglicano (GAG) altamente sulfatado, cuya carga negativa le proporciona un carácter antiadherente⁵⁵². Su función como

recubrimiento del BraidStent®-H se corresponde la hipótesis principal de este estudio, y es inhibir la tasa de bacteriuria temprana, impidiendo la adhesión bacteriana que acontece durante la colocación del catéter, por el ascenso de microorganismos^{201,216}.

3.2 Estudio *in vitro*.

Este estudio consiste, por un lado, en la incubación *in vitro* durante seis semanas de las muestras de los distintos materiales con y sin recubrimiento de heparina, en orina estéril porcina que se recambia cada 48h. Por otro lado, se lleva a cabo un estudio de liberación de heparina en orina artificial durante un total de 120 h. Este estudio permite determinar, en condiciones laborales, los tiempos de degradación de los materiales para el posterior ensamblaje del BraidStent®-H, el efecto de la heparina sobre la tasa de bacteriuria y de degradación, y la duración de la liberación de la misma.

3.2.1 Estudio *in vitro* de la degradación de los materiales y bacteriuria

3.2.1.1 Materiales, recubrimiento y medio

Los materiales biodegradables evaluados en este estudio son el Glycomer™ 631, el ácido poliglicólico (PGA) y el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA, Vicryl® Ethicon, EE.UU.).

El Glycomer™ 631 es un poliéster sintético que se compone de un 60% de glicólido, un 26% de carbonato de trimetileno y un 14% de dioxanona. La degradación de este material se produce por hidrólisis dando lugar a ácido glicólico, ácido dioxanoico, propanodiol y dióxido de carbono como productos de degradación. Este material se degrada completamente en los tejidos entre los 90 y 110 días⁶⁵². Concretamente para este estudio, se ha empleado Biosyn™ de 1 U.S.P. (4 métrico).

El PGA es un material de sutura sintético, multifilamento, trenzado, biocompatible y compuesto por un 100% de ácido glicólico. Su proceso de degradación es predecible en el tiempo y consiste en una hidrólisis y digestión enzimática progresivas que se completa en los tejidos de 60 a 90 días. Como resultado de ello, la sutura pierde un 100% de su fuerza a las 4 semanas⁶⁵³. En este trabajo se ha analizado la sutura PGA de 2/0 U.S.P. (3 métrico).

Por su parte, el PLGA es un copolímero sintetizado a partir de los monómeros de ácido glicólico y ácido láctico. Este compuesto se utiliza ampliamente como sutura reabsorbible, con una alta biocompatibilidad y tiempo predecible de degradación. Esta degradación tiene lugar mediante hidrólisis de sus enlaces éster y la tasa está relacionada con ratio de monómeros en su composición, a mayor composición de glicólico, menor tiempo de degradación. Sin embargo, la ratio 50:50 es la que muestra degradación tisular rápida siendo esta de 60 días⁶⁵³. Como componente de catéteres y stent urinarios, se ha evaluado en diversos estudios, mostrando una velocidad de degradación en orina en condiciones *in vitro* de 4 semanas⁶²⁴. Su combinación con otros polímeros como la policaprolactona (PCL) permite modificar la tasa de degradación, pudiéndose obtener tiempos de degradación tisular de 70 días *in vivo*^{615,626}. Se ha escogido para este estudio la sutura de 2/0 U.S.P. (3 métrico).

El fármaco de recubrimiento es la heparina. La heparina es un GAG utilizado en medicina para multitud de indicaciones clínicas, entre las que figura su uso anticoagulante⁵²⁵. Esta sustancia ha demostrado su capacidad para inhibir la adhesión bacteriana⁶⁵⁴ y ello se debe a su alta carga negativa. La heparina es segura y se emplea ampliamente como recubrimiento de *stents* vasculares⁵²⁵. Esta molécula también se ha evaluado como recubrimiento de catéteres ureterales con el objetivo de reducir la adhesión bacteriana y la incrustación^{201, 236,654}.

Actualmente, la heparina ya se emplea como recubrimiento en catéteres ureterales no biodegradables comercialmente disponibles, como el CDJ Endosof™ Radiance™, (Cook Medical, EE.UU.). La empleada para estas evaluaciones *in vitro* y para el posterior recubrimiento del BraidStent®-H, es heparina sódica al 5%, cuya fórmula comercial es heparina Hospira 25000 UI/5ml (Pfizer, EE.UU.).

El recubrimiento de estos catéteres se realiza mediante la técnica *dip coating*⁶⁵⁵. Los catéteres se lavan en alcohol isopropílico durante 5 minutos. Posteriormente se sumergen completamente en heparina sobre un recipiente termoestable y se procede a su secado en estufa a 60°C durante 2 horas. El tiempo de secado se ha establecido de manera empírica mediante unas pruebas piloto previas a este estudio para determinar el tiempo necesario para el secado completo de la heparina.

El medio de elección para la incubación de los materiales es la orina de la especie porcina. Este estudio es el paso previo a la evaluación del catéter BraidStent®-H en modelo animal y como se ha expuesto anteriormente, la elección es la hembra de la especie porcina. La formulación del BraidStent®-H se lleva a cabo en base a los resultados de tasa de degradación y bacteriuria obtenidos de este estudio *in vitro*. La evaluación *in vitro* en orina de la misma especie en la que se evalúa posteriormente, permite ajustar de manera más fidedigna la composición de los materiales y el recubrimiento del catéter, aumentando la probabilidad de obtener *in vivo* la tasa de degradación predeterminada. Si bien es cierto que existe una variabilidad en la composición de la orina entre individuos de acuerdo con la edad, dieta, metabolismo, sexo y nivel de ejercicio, los ejemplares porcinos del CCMIJU siguen una dieta estandarizada y controlada, se encuentran en condiciones de estabulación, poseen un peso homogéneo y por tanto una edad similar, por lo que se cuenta con un control y homogeneidad de esos factores⁶⁵⁶. Sin embargo, las diferencias en la composición de la orina de cada individuo en función de su metabolismo, así como la falta de control de la ingesta hídrica de estos animales son limitaciones del uso de este medio.

Por otro lado, el empleo de orina artificial ha sido descartado en este estudio puesto que a pesar de permitir homogeneizar la composición y eliminar el de los factores mencionados anteriormente, esta orina artificial consiste solamente en la formulación en un medio acuoso de las distintas concentraciones de iones, urea y creatinina. Se obvian el resto de componentes de origen biológico presentes en la orina, que juegan un papel crucial en la degradación y el desarrollo de *biofilm* e incrustaciones^{198,628}.

3.2.1.2 Grupos de estudio

Se determinan ocho grupos de estudio con 10 muestras por cada grupo:

- Grupo PGA: 2 cm de catéter trenzado de PGA.
- Grupo PGAH: 2 cm de catéter trenzado de PGA y recubierto con heparina.
- Grupo Glycomer: 2 cm de catéter trenzado de Glycomer™ 631.
- Grupo GlycomerH: 2 cm de catéter trenzado de Glycomer™ 631 recubierto con heparina.
- Grupo GPGA: 2 cm de catéter trenzado de Glycomer™ 631 y PGA.
- Grupo GPGAH: 2 cm de catéter trenzado de Glycomer™ 631 y PGA recubierto con heparina.
- Grupo PLGA: 2 cm de catéter trenzado de PLGA.
- Grupo PLGAH: 2 cm de catéter trenzado de PLGA recubierto con heparina.
- Grupo JJ: 2 de catéter Doble Jota estándar de poliuretano.
- Grupo Control: orina porcina.

Los catéteres de todos los grupos poseen una arquitectura trenzada idéntica (**Figura 10**). Se pretende establecer una comparativa entre los tres materiales, en cuanto a tasa de degradación, incidencia de bacteriuria y las alteraciones del medio urinario. Además, se evaluará la capacidad del recubrimiento de heparina para disminuir la tasa de bacteriuria, comparando los grupos recubiertos frente a los no recubiertos. Todas estas variables se compararán frente al CDJ estándar y frente a un grupo control, que consiste en incubar la orina en ausencia de cualquier tipo de dispositivo.

3.2.1.3 Fases de estudio.

Este estudio está estructurado en dos fases. Todas las fases tienen lugar en las instalaciones del CCMIJU. Cada una de ellas comienza con la extracción de 210 ml de orina de la especie porcina. El CCMIJU alberga un gran volumen de actividades tanto formativas, como de investigación, que incluyen el empleo de modelos animales, siendo mayoritario el uso de la especie porcina. Los ejemplares cuya orina se emplea en este estudio resultan de estas actividades, siguiendo el principio de las tres R *The principle of humane experimental technique*, reemplazo, reducción y refinamiento; en este caso, reducción del número de ejemplares para este fin⁶⁵⁷. Se excluyen para el muestreo aquellos que se sometan a cirugía urológica o cualquier proceso o tratamiento que afecte a las vías urinarias superiores e inferiores. La muestra se extrae de un solo animal, evitando mezclar orina de distintos animales en una misma fase.

La extracción de orina se lleva a cabo mediante cistocentesis ecoguiada. El animal, bajo anestesia general inhalatoria, se coloca en decúbito dorsal para evaluar mediante ultrasonografía la morfología y el nivel de repleción vesical. La vejiga del cerdo tiene mayor capacidad que la humana y puede albergar volúmenes de más de un litro¹⁰, por lo que la extracción de 350 ml de un mismo ejemplar es viable siempre y cuando se encuentre llena. Se emplea el Ecógrafo BK 5000 (BK Medical Holding Company, Inc., EE.UU.) y una aguja de 20 G y 40 mm. Previo a la punción se asegura la asepsia del campo mediante el lavado y desinfección con povidona yodada y alcohol del área abdominal del animal. Inmediatamente a la extracción del volumen mencionado anteriormente, se destinan 5 ml de este para urianálisis completo y recuento bacteriano. Si la muestra presenta alguna anomalía en el urianálisis o bacteriuria positiva, se descarta y se procede a la extracción de una nueva de otro animal.

Con respecto al recuento bacteriano, este consiste en un método de contaje en cámara de Neubauer. Se trata de un análisis cuantitativo, independiente del tipo y número de especies bacterianas. Se establece como punto de corte de bacteriuria positiva una concentración igual o superior a 10^5 ufc/ml¹⁹⁶.

Para evitar contaminaciones, durante todas las fases del estudio, la manipulación de los materiales y de la orina, recambios y pesaje se llevan a cabo en condiciones de esterilidad bajo una cabina de flujo laminar Thermo Scientific™ MSC-Advantage. Todos los catéteres de los cuatro grupos, una vez preparados y/o recubiertos, se esterilizan en paquetes individuales mediante autoclave.



Figura 10. Detalle del trenzado sometido a evaluación *in vitro*.

Se llenan 80 tubos de ensayo estériles numerados, 10 por grupo, con 4 ml de la orina porcina. Una vez llenados los tubos, se descartan los ml sobrantes de la muestra. Se procede a depositar los catéteres en su tubo correspondiente. Todos los catéteres se pesan dos veces en una balanza de precisión, en seco antes de entrar en contacto con la orina, y posteriormente hidratados. Esto segundo se lleva a cabo sumergiendo el catéter completamente en su tubo, extrayéndolo para pesarlo y depositándolo de nuevo. Una vez completado este proceso, se depositan todos los tubos cerrados en una gradilla que permita su disposición en posición horizontal. Los catéteres se pesan hidratados debido a que, en la siguiente fase de seguimiento, estos valores de peso se recogerán también extrayendo las muestras sumergidas en orina. La gradilla con los tubos se posiciona de manera horizontal en un agitador Heidolph® Unimax 1010 (Heidolph, Alemania), bajo unas condiciones de temperatura de 38°C, atmósfera del 5% de CO₂ y movimiento continuo de 60 rpm^{624,658} (**Figura 11**). La posición horizontal y el movimiento continuo tienen como objetivo generar unas condiciones de flujo de orina, similares a las generadas a nivel ureteral.

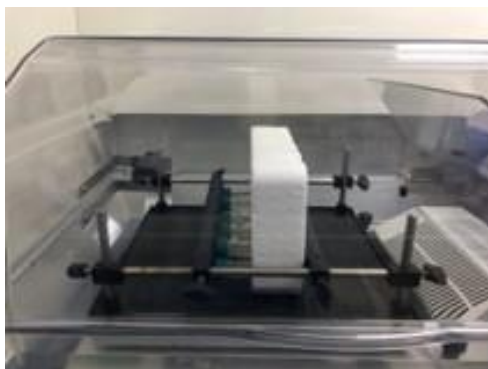


Figura 11. Disposición horizontal de las muestras bajo condiciones de movimiento continuo, temperatura y atmósfera controladas.

Fase II: recambios y seguimientos.

Esta fase tiene lugar cada 48 horas a partir del momento de inicio de la Fase I. Se repite de forma seriada hasta las seis semanas, o en el caso de que tenga lugar una degradación temprana de los catéteres, hasta que se degraden por completo. Durante esta fase se lleva a cabo el recambio de orina, su análisis y se pesan los catéteres de los grupos con muestras biodegradables. Para ello, se llenan nuevos tubos de ensayo estériles numerados, con nueva orina extraída y analizada y, previo a la introducción del catéter en su tubo, se pesa en la balanza de precisión. Los tubos antiguos se retiran y se procede al urianálisis y contaje de bacterias de esas muestras de orina.

El tiempo de estudio establecido es de 6 semanas. Esto se debe a que el tiempo predefinido de permanencia del BraidStent®-H es de 6 semanas y los resultados de este estudio *in vitro* determinarán la elección de sus materiales, así como la ratio de los mismos. Las indicaciones para las que está diseñado el BraidStent®-H, como se describe más adelante, requieren de un tiempo estándar de permanencia de 6 semanas reflejado por la literatura científica^{310,335}.



Figura 12. Tubos de ensayo con sus correspondientes muestras de catéter trenzado en materiales biodegradables durante los recambios de orina de la fase *in vitro*.

3.2.2 Estudio in vitro de liberación de heparina en orina artificial

El objetivo de este estudio *in vitro* fue determinar la liberación en el tiempo de heparina por parte del BraidStent®-H en orina artificial.

3.2.2.1 Materiales, recubrimiento y medio.

Este segundo estudio *in vitro* se plantea de manera consecutiva y en base a los resultados del anterior y, por tanto, los materiales evaluados en este caso son los que conforman el catéter BraidStent®-H definitivo: Glycomer™ 631 y PGA. El recubrimiento se realiza mediante la técnica *dip coating* desarrollada en el apartado anterior, con heparina Hospira 25000 UI/5ml (Pfizer, EE.UU.).

El medio de elección para la incubación de las muestras en este caso es orina artificial. La determinación de la concentración de heparina se realiza mediante la técnica de inmunoensayo ELISA (MyBiosource, EE.UU.), con la que se persigue estudiar la cinética de liberación del recubrimiento del BraidStent®-H. Dado que este estudio es posterior al estudio *in vitro* de la degradación de los materiales y bacteriuria, que ha permitido determinar los materiales definitivos del catéter, el uso de orina porcina no presenta ventajas frente al uso de orina artificial, puesto que la influencia de los componentes de esta primera sobre los materiales ya ha sido analizada. La orina artificial consiste en la formulación en un medio acuoso de las distintas concentraciones de iones, urea y creatinina, que proporciona homogeneidad en la composición de todas las muestras^{628,656}. Este hecho, al contrario que en el estudio anterior, resulta ventajoso, pues permite estandarizar el medio de cultivo y eliminar la necesidad de someter a los animales a una cistocentesis ecoguiada para la obtención de las muestras.

3.2.2.1 Grupos de estudio.

En este caso se establece un único grupo de estudio, con 15 muestras de 2 cm de catéter trenzado de Glycomer™ 631 y PGA recubierto con heparina, con el mismo diseño mostrado en la Figura 3.

3.2.2.2 Incubación de las muestras y determinación de la concentración de heparina.

De manera similar al estudio *in vitro* de la degradación de los materiales y bacteriuria, se incuban las 15 muestras de 2cm de catéter, en sus respectivos tubos de ensayo estériles, con 4 ml de orina artificial. Se extrae una muestra de 500 µl inmediatamente tras la inmersión de los fragmentos en la solución, para evaluar el posible efecto de lavado de la heparina al entrar en contacto con un medio acuoso. Los 500 µl extraídos se reponen de nuevo con orina artificial.

A continuación, se disponen los tubos en una gradilla, posicionada de manera horizontal en el agitador Heidolph®, bajo las condiciones de temperatura de 38°C, atmósfera del 5% de CO₂ y movimiento continuo de 60 rpm⁶²⁴.

Los seguimientos consisten en recambios sucesivos que se efectúan a las 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas, en los que además de extraer 500 µl de cada muestra para su almacenaje en un Eppendorf de 2 ml, se sustituye la totalidad del volumen de orina y cada tubo de ensayo estéril. Las muestras se congelan a -80°C hasta su posterior procesado.

La presencia y concentración de heparina se analizan mediante el Kit ELISA: Human Heparin Sodium (HS) ELISA Kit MBS3802043 MyBioSource® (MyBiosource, EE.UU.) (Figura 13).



Figura 13. Kit ELISA: Human Heparin Sodium (HS) ELISA Kit MBS3802043 MyBioSource® (MyBiosource, EE.UU.).

3.2.3 Variables de estudio.

- Peso de las muestras.
- Tiempo de degradación.
- Urianálisis: pH.
- Bacteriuria.
- Concentración de heparina en ng/ml.

Adicionalmente, para analizar la tasa de degradación y controlar el factor confusor del peso inicial de los catéteres y su diferencia entre grupos, se calcula la relación de pérdida de masa a lo largo de los seguimientos. Se representa como la proporción de masa del catéter en cada seguimiento con respecto a su peso inicial, expresado como porcentaje. Se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula⁶²⁴:

$$(\text{peso}_n / \text{peso}_0) \times 100$$

Donde peso_0 es el peso inicial del catéter y peso_n el peso del catéter en cada tiempo de seguimiento.

Tras finalizar la fase experimental del estudio se procede al análisis e interpretación de los datos recogidos durante el ensayo. El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS 25.0 para Windows (IBM, EE.UU.). Las variables pH, tiempo, peso y bacteriuria se definen mediante la media \pm desviación estándar, y el estudio de normalidad de dichas variables se lleva a cabo mediante el test *Shapiro-Wilks*. A excepción de los datos relativos a los diámetros ureterales; las variables que se ajustan a una distribución normal se comparan mediante la prueba *T de Student* para muestras independientes, mientras que el contraste de hipótesis entre variables no paramétricas se efectúa mediante la prueba U de *Mann-Whitney*. La evolución de los pesos de las muestras y la relación de su reducción de masa a lo largo del estudio, se evalúa mediante el modelo de análisis de varianza (ANOVA) con medidas repetidas. La variable concentración de heparina en ng/ml se someterá a un estudio descriptivo de su tendencia a lo largo de los seguimientos de estudio.

3.3 Estudio experimental *in vivo*.

En este estudio se lleva a cabo la evaluación del comportamiento *in vivo* del dispositivo en distintos escenarios experimentales. Todos los procedimientos realizados en el modelo animal requieren anestesia general; el protocolo anestésico, tratamiento analgésico y antibioterapia quedan recogidos en la **Tabla 3**. El estudio se divide en cinco fases y cada una de ellas comienza con la evaluación del tracto urinario mediante una serie de pruebas diagnósticas. Esta evaluación se ejecuta con el mismo protocolo a lo largo del estudio para monitorizar la evolución del proceso. Estas técnicas se llevan a cabo en el orden indicado con el fin de que la manipulación que implican no interfiera con los resultados del resto de pruebas.

Hemograma y determinación de urea y creatinina séricas

Se efectúa como seguimiento del estado del animal y de la funcionalidad renal para evidenciar si hay afectación glomerular a lo largo del estudio.

Nefrosonografía en modo B.

Se incluyen ambas unidades nefroureterales. Esta prueba permite valorar la morfología del riñón de estudio y compararlo con su contralateral sano y con el control. Se determina y realiza un seguimiento del grado de hidronefrosis, establecido de acuerdo a la clasificación propuesta por la *Society of Fetal Urology*⁶⁵⁹. Asimismo, esta prueba permitirá valorar la disposición de los catéteres y detectar posibles complicaciones como la migración de los mismos o la extravasación de orina.

Urianálisis completo y recuento bacteriano sobre una muestra de orina de 5 ml.

La muestra es obtenida mediante cistocentesis ecoguiada siguiendo el mismo protocolo empleado en el estudio *in vitro*. Nuevamente, se establece como bacteriuria un valor de concentración igual o superior a 10^5 ufc/ml¹⁹⁶. Estas dos pruebas permiten detectar posibles alteraciones en la composición de la orina, así como la presencia significativa de bacterias en orina, una variable fundamental en este estudio. Se instaura una pauta de tratamiento antibiótico conforme a los resultados de un antibiograma, en el caso de que el animal presente bacteriuria.

Cistoscopia transuretral

Llevada a cabo para la visualización del tracto urinario inferior y para descartar la presencia de anomalías a este nivel. La valoración del urotelio del trígono vesical y orificios ureterales se realiza mediante el uso de una escala visual endoscópica validada en la literatura científica, denominada UOScore¹⁴⁴. Esta escala categoriza las alteraciones a nivel del urotelio en 4 grados: UO₀, orificio ureteral normal; UO₁, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante leve; UO₂, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante moderada; UO₃, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante acusada¹⁴⁴.

Urografía excretora

Se efectúa mediante la administración endovenosa de un agente de contraste, en concreto una dosis de 600-700 mg/Kg de una combinación de amidotrizoato de sodio y meglumina, Urografin® 76%, (Bayer, Alemania)⁶⁶⁰. La excreción renal del medio de contraste opacifica la vía urinaria superior, resultando de utilidad para la valoración de su morfología y los diámetros ureterales. Asimismo, esta técnica permite la evaluación del peristaltismo ureteral, mediante control fluoroscópico continuo con el arco en C Philips BV Pulsera (Philips, Países Bajos), cuantificándose las ondas peristálticas en cada uréter por minuto.

Cistografía de vaciado simulada

Dado que la manipulación de los animales se ha de hacer bajo anestesia general, no existe la posibilidad de realizar una cistografía de vaciado en la especie porcina. La presencia de RVU se determina mediante una cistografía de vaciado simulada (SVCUG), un método de evaluación validado por diferentes grupos de investigación^{159,645}. Consiste en instilar con una mezcla de suero salino y medio de contraste la vejiga y comprimirla manualmente hasta alcanzar una presión de 50 cmH₂O, simulando las presiones alcanzadas durante la micción^{18,159}. La presión intravesical se mide a través de un catéter cobra de 5 Fr (Terumo Medical Corporation, Japón) conectado a un sistema de presión invasiva. El menor calibre del catéter cobra frente a una sonda de Foley permite disminuir la cantidad de material en la uretra y vejiga y provocar menor interferencia con las mismas. Esta presión de 50 cmH₂O se mantiene durante 60 segundos y mediante fluoroscopia continua se visualiza, en el caso de la presencia de RVU, el ascenso retrógrado de la orina a través del uréter, así como el punto de fuga uretral⁶⁴⁵.

Ureteropielografía retrógrada

La inyección retrógrada de medio de contraste a través del uréter posibilita, al contrario que con una urografía excretora, la opacificación completa del tracto urinario superior independientemente de su funcionalidad renal. La ureteropielografía retrógrada (RUPG) permite evaluar la morfología del sistema colector y determinar el diámetro del uréter en la zona de estudio. Durante la fase II es el método para evidenciar una extravasación y diagnosticar una estenosis, así como para determinar las dimensiones tanto de la estenosis como de los segmentos ureterales adyacentes y su progreso a lo largo del estudio mediante el uso de un catéter de marcas radiopacas. Se emplea también para medir la longitud de los uréteres, monitorizar la correcta disposición de ambos tipos de catéteres, su migración, los fragmentos de degradación y la aparición de complicaciones que puedan darse en la luz ureteral como la hiperplasia urotelial a nivel ureteral.

Ureteroscopia semirrígida

Se emplea para la visualización de la luz ureteral y detectar posibles alteraciones en el estudio basal. Es el método de elección para la inducción del modelo de lesión iatrogénica ureteral y

para el tratamiento de la estenosis. En los seguimientos se valorará mediante ureteroscopia semirrígida (URS) la cicatrización de la perforación y de la endoureterotomía, la correcta colocación del catéter BraidStent®-H, la degradación del mismo y la aparición de hiperplasia urotelial en su extremo distal.

<p>PROTOCOLO ANESTÉSICO</p> <p>Medicación preanestésica intramuscular.</p> <ul style="list-style-type: none">• Atropina (0,04 mg/Kg).• Diazepam (0,1 mg/Kg).• Ketamina (15 mg/Kg). <p>Cateterización de la vena marginal de la oreja.</p> <ul style="list-style-type: none">• Catéter intravenoso 20G, 33 mm. <p>Inducción intravenosa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Propofol (2 mg/Kg). <p>Intubación</p> <ul style="list-style-type: none">• Tubo endotraqueal n° 8-9. <p>Mantenimiento anestésico</p> <ul style="list-style-type: none">• Sevoflurano a CAM (EtIso= %).• Oxígeno al 100%.• Flujo de gas fresco de 0,5-1 L/min. <p>Ventilación mecánica.</p> <ul style="list-style-type: none">• Volumen corriente: 8-10 ml/Kg.• Frecuencia respiratoria: 10-12 rpm.• Relación inspiración:expiración de 1:2.• Mantenimiento de valores de normocapnia: EtCO₂= 35-40 mmHg. <p>Profilaxis antibiótica.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ceftiofur (3 mg/Kg). <p>Analgesia intraoperatoria intravenosa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ketorolaco (1 mg/Kg).• Tramadol (2 mg/Kg). <p>Fluidoterapia intraoperatoria intravenosa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Solución salina fisiológica 0,9%.• 5-10 ml/Kg/hora. <p>Monitorización anestésica.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pulsioximetría.• Electrocardiografía.• Parámetros ventilatorios. <p>Recuperación anestésica.</p>
--

Tabla 3. Protocolo anestésico, analgésico y antibiótico.

3.3.1 Fase I: estudio basal

La fase I del estudio comienza con la evaluación del tracto urinario superior mediante las pruebas mencionadas anteriormente con el fin de descartar anomalías en el tracto urinario superior de los sujetos que puedan interferir en el estudio. Si dichas pruebas diagnósticas evidencian alguna alteración a este nivel, el ejemplar será descartado del estudio y se sustituirá por otro animal. Entre estas anomalías constan: la presencia de RVU, infección urinaria, alteraciones morfológicas tales como hidronefrosis, hidrouréter, alteraciones congénitas, diferencias anatómicas significativas entre ambas unidades nefroureterales o una funcionalidad renal afectada.

3.3.2 Fase II: distribución en los grupos e inducción de los modelos experimentales de patología urológica

Una vez llevada a cabo esta evaluación basal y descartada la presencia de anomalías en el tracto urinario, se procede de manera consecutiva e inmediata a la segunda fase, la inducción de los modelos experimentales. Para esta etapa, los animales se distribuyen aleatoriamente en tres grupos que se corresponden con los tres ensayos experimentales que componen el estudio *in vivo* del presente proyecto de tesis.

- Ensayo A (24 animales). Estudio comparativo BraidStent®-H vs. CDJ, en el que 12 animales corresponden con el grupo de estudio Ae y 12 con el grupo control Ac.
- Ensayo B (24 animales). Perforación ureteral unilateral, en el que 12 animales corresponden con el grupo de estudio Be y 12 con el grupo control Bc.
- Ensayo C (24 animales). Modelo de uropatía obstructiva intramural unilateral, en el que 12 animales corresponden con el grupo de estudio Ce y 12 con el grupo control Cc.

La distribución de los animales se realiza mediante un método de asignación aleatoria simple, empleando como herramienta base una secuencia de números aleatorios. Se establece de forma previa, qué grupos de números (1 al 24) se destinarán a los grupos estudio y control de cada uno de los ensayos. Mediante una herramienta web generadora de secuencias de números aleatorios, se extrae una secuencia de números del 1 al 24, que se asignan a cada animal en orden de entrada al quirófano, determinando su pertenencia a un grupo⁶⁶¹.

El tamaño muestral se ha calculado mediante la comparación de proporciones tomando como variable la tasa de bacteriuria. Se define la hipótesis como bilateral y partiendo de una incidencia de bacteriuria del 50% en las evaluaciones *in vivo* del diseño BraidStent®, se espera que el BraidStent®-H proporcione una reducción del 20%⁶⁴⁵. En base a un riesgo del 0,05 y una potencia estadística del 95%, se determina un tamaño muestral de 12 ejemplares por cada grupo de estudio. Considerando que los ensayos A, B y C, están a su vez conformados por un grupo de estudio y un grupo control con CDJ, cuentan cada uno de ellos con 24 animales en total.

Ensayo A: estudio comparativo BraidStent®-H vs. CDJ

El ensayo A comprende el uso del modelo animal sano para evaluar los efectos que ejerce el catéter BraidStent®-H en el tracto urinario superior, de manera que se pueda estudiar sus efectos sobre la pared ureteral, posibles efectos adversos y la degradación del catéter. Los dos siguientes ensayos comprenden modelos experimentales de procesos morbosos urológicos para reproducir de forma más veraz las situaciones clínicas que se pretenden estudiar como indicaciones del catéter BraidStent®-H. La mayoría de trabajos enfocados en nuevos diseños de catéteres ureterales cuando llevan a cabo su evaluación experimental *in vivo* emplean modelos animales sanos^{609,610,637}. Sin embargo, el presente protocolo de investigación plantea la inducción de un modelo de perforación ureteral y un modelo de uropatía obstructiva intramural con el objetivo de, además de valorar los efectos del nuevo catéter sobre el tracto urinario y su proceso de degradación, ponerlo a prueba en dos situaciones cuyo tratamiento endourológico estándar comprende el uso de un CDJ^{310,335}, pudiendo así, establecer una comparativa con el mismo.

Ensayo B: perforación ureteral iatrogénica

En el ensayo B se persigue inducir un modelo de perforación ureteral, que representa una lesión iatrogénica asociada a los procedimientos endourológicos³⁰¹. Esta lesión se caracteriza por la ruptura parcial de la circunferencia ureteral involucrando todo el espesor de su pared^{103,107}, cuya

primera opción de tratamiento es la colocación por vía retrógrada de un CDJ^{303,324,325}. Cuando por el contrario esta rotura es completa, estamos ante una avulsión, una complicación de carácter más grave que ha de resolverse mediante técnicas más complejas de cirugía ureteral reconstructiva^{103,107}. Por tanto, el modelo del ensayo B ha de consistir en una ruptura parcial del uréter, debido a que las técnicas terapéuticas que se proponen en este trabajo se efectúan mediante abordaje endourológico. Para homogeneizar el estudio, el segmento de uréter seleccionado se corresponde con la UPU, a la altura del polo caudal renal. La elección de esta zona se basa en el carácter intraureteral del catéter evaluado. La zona de estudio ha de quedar totalmente intubada por el catéter para así favorecer su correcta cicatrización y es por ello por lo que la lesión se va a inducir en uréter proximal. La perforación se realiza con un ureteroscopio semirrígido de 7 Fr (Karl Storz, Alemania) sobre la pared ureteral y ejerciendo presión hasta que se observa en la imagen endoscópica la presencia de grasa periureteral o el retroperitoneo¹⁰⁷. Esta lesión se provoca en el uréter derecho y la posición, si consideramos la imagen endoscópica como la esfera de un reloj, es a las 9 h para evitar lesiones con estructuras adyacentes, especialmente las vasculares³⁶⁹. El objetivo de este ensayo consiste en la evaluación de los efectos del catéter sobre el tracto urinario superior y su funcionalidad en el tratamiento de la perforación ureteral iatrogénica.

Ensayo C: estenosis ureteral

El ensayo C comprende un modelo uropatía obstructiva intramural: una estenosis unilateral fibrótica. Este modelo se realiza mediante abordaje laparoscópico para disminuir las complicaciones asociadas. Consiste en realizar una ligadura doble en el uréter proximal derecho a nivel de la UPU con una sutura de PGA de bajo peso molecular, Safil Quick® (Braun, España). La estenosis será susceptible de ser tratada mediante abordaje endourológico, se localiza a nivel de uréter proximal y es de corta longitud, menor de 2 cm,³³⁵. Esta estenosis se genera debido a que la fuerza ejercida por la sutura sobre la pared ureteral ocasiona isquemia en ese segmento, que provoca la formación de una estenosis fibrótica de corta longitud. Al emplearse un material de degradación rápida, pierde rápidamente su fuerza, por lo que en el momento del diagnóstico, el estrechamiento de la pared ureteral se debe a la fibrosis de su pared y no a la presencia de la sutura. La elección de PGA de bajo peso molecular se debe a que además de su rápida degradación, a los 12 días pierde el 100% de su resistencia inicial y se degrada por hidrólisis sin crear una respuesta inflamatoria. El tiempo de desarrollo de esta lesión es a corto plazo, de tres semanas. Para asegurar que no se produzca una interrupción total del flujo de orina y estandarizar el grado de obstrucción entre los sujetos, se coloca mediante abordaje endourológico retrógrado, un catéter cobra de 5 Fr (Terumo, Japan). Una vez finalizada la ligadura, se realiza una RUPG a través de dicho catéter para comprobar que se ha formado una estenosis y que esta no obstruye completamente el uréter. El catéter cobra se retira una vez hecha esta comprobación. Este modelo de estenosis está validado y se ha empleado en diversos estudios previos por parte de nuestro grupo de investigación^{379, 487, 645, 650,662,663}. Este modelo se induce de manera unilateral debido a que la obstrucción del flujo de orina de forma bilateral puede comprometer seriamente la función renal del animal lo que, además de generar un sesgo en el estudio, tiene efectos a nivel sistémico que repercuten en el bienestar y vida del animal.

3.3.3 Fase III: diagnóstico y tratamiento

La fase III comienza a distintos tiempos dependiendo de cada ensayo del estudio, debido a que cada uno consiste en un modelo diferente y se somete a su tratamiento correspondiente:

- Ensayo A (24 animales). Inserción en la unidad nefroureteral derecha, de los animales del grupo Ae y del Ac, del BraidStent®-H y de un CDJ, respectivamente.
- Ensayo B (24 animales). Perforación ureteral iatrogénica derecha, colocación del catéter BraidStent®-H en el grupo Be y de un CDJ en el grupo Bc.
- Ensayo C (24 animales). Modelo de uropatía obstructiva intramural unilateral. Tratamiento mediante endoureterotomía láser y posterior colocación de BraidStent®-H y CDJ respectivamente en los grupos Ce y Cc.

Ensayo A: estudio comparativo BraidStent®-H vs. CDJ

La fase III en el ensayo A comienza inmediatamente después de las fases I y II, teniendo lugar durante el mismo acto quirúrgico. Consiste en la evaluación de los efectos del catéter sobre el tracto urinario superior, comparándolo con el dispositivo estándar CDJ. Tras la evaluación basal, se coloca en el uréter derecho de los animales del grupo Ae el catéter BraidStent®-H y en los animales Ac, un CDJ.

En cuanto al CDJ, se coloca un catéter de 4,7 Fr y 22 cm Universa Soft™ (Cook Medical, EE.UU.). Este mismo catéter se va a emplear en todos los ensayos del estudio *in vivo*. En cuanto a la elección del diámetro de 4,7 Fr frente a un diámetro mayor de 6-7 Fr, la evidencia con respecto a la relación del diámetro del catéter y la cicatrización ureteral es controvertida a día de hoy^{328, 367,378}. Por nuestra parte, consideramos, de acuerdo con diversos estudios, que la cicatrización ureteral ocurre de manera similar independientemente del calibre de estos^{328,378}. Por ello se selecciona un catéter de menor diámetro, con el objetivo también de evitar el posible efecto obstructivo que pueda tener la disposición de un catéter de mayor calibre en un uréter edematizado o en cicatrización en el caso de los ensayos B y C^{328,378}.

La colocación del catéter se realiza bajo control fluoroscópico. La longitud se escoge de acuerdo con las dimensiones ureterales porcinas, y se verifica durante el procedimiento, su idoneidad para cada animal, así como que el extremo distal no cruza la línea media de la vejiga¹⁰. Por medio de fluoroscopia continua, se mide la longitud ureteral mediante una RUPG con un catéter de marcas. Para la colocación del CDJ, se cateteriza el orificio ureteral con una guía que se aloja a nivel de cavidad renal. El CDJ asciende coaxialmente a esta guía y con ayuda de un empujador con una marca radiopaca, se coloca bajo control fluoroscópico continuo, el jota proximal a nivel de pelvis renal y el extremo distal en la vejiga, monitorizando su correcta disposición a nivel vesical. Una vez finalizada esta maniobra, se procede a la extracción de la guía y el empujador.

La colocación del BraidStent®-H se realiza de manera idéntica a la mencionada anteriormente para un CDJ estándar salvo que, en su caso, es la sección proximal del catéter, con forma de jota, la que discurre coaxial a la guía. Se avanza una guía hasta pelvis renal y a continuación se procede a enhebrar el catéter a través del canal interno del sistema de anclaje proximal. El empujador se apoya sobre el jota proximal y avanza a través del uréter permitiendo el avance del catéter, cuyo cuerpo central discurre de forma paralela a la guía ya que la doble hélice distal también se enhebra a esta guía, de manera que este mantenga una trayectoria paralela a esta durante su inserción. Una vez colocado el sistema de anclaje proximal en pelvis renal bajo visión fluoroscópica, se procede a retirar la guía y el empujador, con precaución de no desplazar distalmente el catéter durante esta maniobra.

Ensayo B: perforación ureteral iatrogénica

La fase III del ensayo B tiene lugar al igual que en el ensayo A, durante el mismo acto quirúrgico que las fases I y II. El diagnóstico se lleva a cabo mediante la valoración radiológica de la lesión,

visualizando bajo control fluoroscópico y por medio de una RUPG empleando el volumen mínimo posible, la extravasación de contraste desde el uréter a través de la perforación, confirmando el éxito de la inducción del este modelo. En este ensayo se efectúa la comparación con el dispositivo estándar CDJ, ya que en el tratamiento de la perforación ureteral, especialmente cuando se diagnostica y trata de forma intraoperatoria, la primera opción terapéutica es la inserción de un CDJ^{303,324,325}. La perforación de uréter proximal se corresponde también con las indicaciones del BraidStent®-H, dado que la zona de lesión se mantiene intubada y no se requiere una dilatación de la UUV. Tras la perforación del uréter, se coloca en la unidad nefroureteral derecha el catéter BraidStent®-H en el grupo Be y un CDJ de 4,7 Fr Universa Soft™ (Cook Medical, EE.UU.) en el grupo Bc, siguiendo los mismos pasos para su inserción descritos anteriormente. Adicionalmente, durante esta fase las lesiones se categorizan a partir de su imagen ureteroscópica mediante la escala PULS. El uso de esta herramienta permite una estandarización de las perforaciones, ya que con ella se monitoriza si se produce una variabilidad que pueda generar sesgo en este estudio. Asimismo, nos servimos de la escala PULS para ratificar que el grado de lesión generado es susceptible de tratamiento con CDJ, así como el tiempo de permanencia de este.

Ensayo C: estenosis ureteral

A diferencia de los dos ensayos anteriores, la fase III del C comienza transcurridas tres semanas de la inducción del modelo de uropatía obstructiva. Durante este tiempo, la sutura, que ha provocado una fibrosis en la pared ureteral, ha perdido su fuerza de tracción y se ha conformado una estenosis. El diagnóstico de la uropatía obstructiva se efectúa mediante las técnicas de valoración descritas previamente. Los hallazgos de hidronefrosis en ultrasonografía, el nefrograma persistente y el estrechamiento del uréter proximal con forma de “reloj de arena”, visualizado en la urografía excretora y la RUPG, demuestran la presencia de obstrucción ureteral. Aquellos sujetos que no hayan desarrollado una uropatía obstructiva se descartan del estudio y se sustituyen por un nuevo ejemplar que comenzaría la fase I del estudio.

El tratamiento se lleva a cabo mediante la endoureterotomía del segmento ureteral estenosado. La endoureterotomía representa a día de hoy la técnica endoscópica de elección para de estenosis benignas, tempranas, intrínsecas de <2 cm de longitud, localizadas bien a nivel proximal o distal y de naturaleza no isquémica^{339,340, 357, 363, 370,664}. El objetivo de esta técnica endoscópica es el de crear una discontinuidad en la capa muscular de la pared ureteral estenosada, de manera que se produzca una reparación por medio de una cicatrización por segunda intención. Dado que, como se menciona anteriormente en la revisión bibliográfica, la cicatrización no se produce por regeneración de las fibras musculares, sino mediante fibrosis y posterior contracción del tejido, es imprescindible que se consiga la sección o ruptura del espesor completo de la pared ureteral^{327, 339,348,349}. El procedimiento en esta fase del estudio consiste en llevar a cabo la incisión con láser Ho:YAG de la estenosis bajo visión endoscópica directa^{335, 339,365}. La incisión ha de seccionar todas las capas de la pared ureteral y abarcar 2-5 mm de pared ureteral sana, tanto hacia proximal como distal de la estenosis^{367,368,665}. Atendiendo a las relaciones anatómicas del uréter con órganos adyacentes y estructuras vasculares, la zona de corte dependerá de la localización de la estenosis a nivel ureteral. En general, siendo una estenosis a nivel proximal, el corte se dirige lateralmente o postero-lateralmente para evitar lesionar grandes vasos^{357, 365,369}. Una vez realizada la endoureterotomía y para asegurar que ha sido de espesor total, se comprueba la extravasación de contraste al espacio retroperitoneal en el segmento tratado. A continuación, se procede a la colocación del catéter BraidStent®-H en la unidad nefroureteral tratada del grupo Ce y de un CDJ de 4,7 Fr en

el grupo Cc, que se corresponde con la derecha en todos los animales. El procedimiento de inserción se realiza de la misma manera desarrollada para los ensayos A y B. En este ensayo, el catéter proporciona la intubación del área de incisión para favorecer la cicatrización ureteral y prevenir la formación de urinomas⁶⁶⁶, cumpliendo con las indicaciones de un catéter intraureteral, puesto que de nuevo no es necesaria la dilatación de la UUV ni la intubación completa del uréter.

3.3.4 Fase IV: seguimientos

Una vez concluida la fase III, se llevan a cabo los seguimientos de los animales, que tienen lugar a distintos tiempos en cada estudio comparativo y en los que se evalúa y monitoriza a los ejemplares del estudio mediante las mismas técnicas diagnósticas citadas anteriormente.

Ensayo A: estudio comparativo BraidStent®-H vs. CDJ

Los seguimientos en estos animales se efectúan en las semanas 1ª, 3ª, 6ª, 8ª y 12ª tras la colocación de los catéteres.

Ensayo B: perforación ureteral iatrogénica

Los seguimientos en el ensayo B tienen lugar durante la primera y sexta semana tras la disposición de los catéteres.

Ensayo C: estenosis ureteral

Los seguimientos en este caso se llevan a cabo en la 3ª, 6ª y 12ª semana tras la endoureterotomía y la colocación de los catéteres. Adicionalmente, en este ensayo se somete al grupo Ce a un seguimiento ureteroscópico y fluoroscópico específico de la degradación del BraidStent®-H, de forma semanal entre la tercera y sexta semana.

Los seguimientos de la primera y tercera semana de los ensayos A y C permiten detectar la aparición de complicaciones tempranas relativas a la presencia de los catéteres en el tracto urinario, así como monitorizar la recuperación de la uropatía obstructiva de los animales del ensayo C. Asimismo, la evaluación de los animales a las 3 semanas representa un seguimiento intermedio del proceso de degradación de los catéteres, cuya tasa establecida es de 3-6 semanas.

Durante el seguimiento de las seis semanas se efectúa la retirada de los CDJ. De manera general, el tiempo indicado de permanencia de un catéter ureteral tras la perforación ureteral y la realización de una endoureterotomía oscila entre las 4-6 semanas y las 6-8 semanas, respectivamente^{107,367}. Si bien estudios previos de nuestro grupo de investigación han demostrado que colocar un CDJ durante 3 semanas es suficiente para conseguir una cicatrización ureteral adecuada, la elección de retirar los catéteres bioestables a las seis semanas se basa en las recomendaciones y práctica clínica actuales reflejadas en la bibliografía³⁷⁶. Esto permitirá una comparativa de nuestros resultados con el estándar contemporáneo de uso de CDJ en los procedimientos objeto de este estudio. Además, este seguimiento permitirá monitorizar si se ha producido la degradación completa del BraidStent®-H en el tiempo establecido.

El seguimiento de las 12 semanas de los ensayos A y C posibilita evaluar a los animales y los efectos de los dispositivos a largo plazo, de forma previa al estudio final a las 20 semanas.

3.3.4 Fase V: estudio final

El estudio final o fase V tiene lugar trascurridas 20 semanas tras la cateterización de los animales en la fase III. Esta metodología permite llevar a cabo un estudio en fase crónica para valorar los efectos a largo plazo de los dispositivos y del tratamiento de las lesiones.

La duración total de este estudio *in vivo* de 20 semanas permite valorar los efectos provocados por los catéteres, así como determinar el éxito de los tratamientos y analizar las complicaciones asociadas tanto con los catéteres como con el tratamiento. En el entorno clínico, diversos estudios describen el hallazgo de complicaciones, recidivas y fracaso de los tratamientos entre las 4 y 12 semanas tras el tratamiento endoscópico de estenosis en vía urinaria superior^{290,335-338}. Por tanto, la realización del estudio final a las 20 semanas engloba el período de tiempo en el que tiene lugar la aparición de hallazgos relevantes relativos al tratamiento de estos modelos experimentales.

La fase V comienza de forma idéntica a las fases previas, mediante un estudio del tracto urinario efectuando las mismas pruebas diagnósticas empleadas a lo largo de este estudio *in vivo*. Posteriormente, se procede a la eutanasia humanitaria de los animales para la valoración macroscópica *postmortem* y el estudio anatomopatológico de la totalidad del sistema excretor, incluyendo la vejiga de la orina.

La eutanasia humanitaria es llevada a cabo por parte del personal acreditado para este fin, mediante la administración endovenosa de cloruro potásico (1-2 mmol/Kg), siempre con el animal bajo anestesia general, de acuerdo con las directrices del *American Medical Association Panel on Euthanasia*⁶⁶⁷.

Se lleva a cabo el estudio ciego anatomopatológico, que evalúa el uréter proximal, la zona de asentamiento de la hélice distal del BraidStent®-H, la UUV y el triángulo vesical a través de la valoración semicuantitativa de la pared ureteral compuesta por 6 parámetros. Se asignan valores del 0 al 3, donde 0 es ausencia de cambio, 1 cambios leves, 2 cambios moderados y 3 cambios graves, a los siguientes parámetros de estudio: lesión en urotelio, inflamación de la pared, fibrosis de la lámina propia, fibrosis de la capa muscular, integridad de la capa muscular y alteración de la serosa. En cuanto a las técnicas de tinción, se emplea la Hematoxilina-Eosina como técnica de rutina para la visualización de la conformación y distribución de la celularidad, y la tinción Tricrómico de Masson, que permite una mayor diferenciación de los depósitos de colágeno.

El bienestar de los animales y las posibles contingencias derivadas de este estudio son valorados diariamente tanto por el personal investigador de este ensayo experimental, como por el personal del Servicio de Animalario del CCMIJU.

Se ha elaborado un plan de contingencia relacionado con este protocolo experimental, que se lleva a cabo por el personal acreditado como usuario de animales en la experimentación en ciencias biomédicas con funciones de asesoramiento en bienestar y sanidad animal. Los animales descartados del estudio serán destinados a otras actividades de investigación o formación del CCMIJU, de acuerdo con el criterio del investigador principal del proyecto y del responsable del Servicio de Animalario, cumpliendo con la normativa europea al respecto. Estos casos pueden suceder en los siguientes supuestos, la detección de anomalías durante la fase I que puedan interferir en el estudio, el fracaso en la inducción de los modelos de perforación y estenosis ureteral o el desarrollo por parte del animal de alguna afección, independiente al

presente proyecto, que no le permita continuar con el tiempo de seguimiento completo del estudio con unas condiciones éticamente aceptables de bienestar animal.

3.3.6 Variables de estudio.

Las variables estudiadas están recogidas en la **Tabla 4**.

VARIABLES DE ESTUDIO
Tipo de catéter
Diámetro de uréter proximal
Reflujo vesicoureteral
Daño macroscópico en UUV
Bacteriuria (>10 ⁵ ufc/ml)
Migración del BraidStent®-H y del CDJ
Grado de hidronefrosis
Peristaltismo ureteral
Tasa y valoración cualitativa de degradación de BraidStent®-H
Valoración cuantitativa histológica de uréter proximal, UUV y trígono vesical
Éxito del tratamiento
Complicaciones

Tabla 4. Variables analizadas en el estudio experimental *in vivo*.

Tras finalizar la fase experimental del estudio se procede al análisis e interpretación de los datos recogidos durante el ensayo. El análisis estadístico se realiza con el programa SPSS 25.0 para Windows (IBM, EE.UU.). Las variables cuantitativas: diámetro ureteral, peristaltismo ureteral, tasa de degradación y éxito del tratamiento, se definen mediante la media \pm desviación estándar. Cuando se ajustan a una distribución normal se comparan usando la prueba *T de Student*, mientras que el contraste de hipótesis entre variables no paramétricas se efectúa mediante la prueba U de *Mann-Whitney*. Las variables categóricas o semicuantitativas: tasa de bacteriuria, RVU, valores de UOScore, migración, grado de hidronefrosis y parámetros histológicos, se expresan como porcentajes o proporciones y su comparación entre grupos se efectúa mediante la prueba de *Chi-Cuadrado* o la prueba exacta de Fisher en el caso de variables dicotómicas. La variable cualitativa referida al proceso de degradación se someterá a un estudio descriptivo de su tendencia y características a lo largo de los seguimientos de estudio.

Resultados

1. Resultados del estudio *in vitro*: degradación de los materiales, bacteriuria y liberación de heparina

Los tiempos medios de degradación de cada grupo están reflejados en la **Tabla 5**. La comparación entre grupos refleja diferencias significativas en la duración de la degradación entre todos los materiales, salvo entre el grupo Glycomer™ 631 y Glycomer™ 631 con PGA. En cambio, el recubrimiento de heparina no afecta de manera significativa estos tiempos medios de degradación en ningún grupo. Se observa que el PGA presenta de forma significativa los tiempos de degradación más breves, en contraste con las degradaciones más prolongadas del Glycomer™ 631 y de la combinación de este con PGA.

Las curvas de degradación representadas por la evolución de los pesos de las muestras y la reducción de masa en proporción con el peso inicial a lo largo de los seguimientos, se muestran en el **Gráfico 1** y **Gráfico 2**, respectivamente. La **Tabla 6** recoge el peso inicial y final de cada grupo, y la proporción que representa este último con respecto al peso inicial. El peso final se corresponde con la última medida tomada de las muestras íntegras. Las muestras se consideraron como degradadas cuando perdieron su conformación trenzada y no fue posible su manipulación para el pesaje.

El análisis de los pesos a lo largo de los seguimientos evidencia diferencias significativas entre los 4 grupos de materiales. No obstante, la tendencia es equiparable entre cada material y su respectivo recubierto, por lo que la heparina no afecta de forma significativa a ninguna de las curvas de degradación. A excepción de los dos grupos de Glycomer™ 631 con y sin recubrimiento de heparina, el resto de grupos presentan una curva con tendencia decreciente, siendo la más pronunciada la de los dos grupos de PGA, puesto que alcanzan una reducción de masa equiparable a los grupos de PLGA y Glycomer™ 631 en un tiempo significativamente menor. Los grupos Glycomer™ 631 con PGA, recubierto con heparina y sin recubrir, muestran unas curvas de degradación decrecientes similares a las de los grupos PLGA, hasta el seguimiento del día 47. A partir de ese seguimiento, adquieren una pendiente más suave hasta el último seguimiento, representando las curvas más largas del estudio. En los dos grupos de Glycomer™ 631, se observa un aumento del peso hasta el día 41, que no comienza a descender hasta el día 61.

En cuanto a la relación entre los pesos iniciales y los finales, los grupos Glycomer™ 631 con PGA, recubierto con heparina y sin recubrir, se diferencian del resto en que experimentan una reducción de masa significativamente superior antes de su degradación completa. Por el contrario, el Glycomer™ 631 recubierto y sin recubrir, se degrada completamente tras alcanzar pesos que representan, respectivamente, el 72,57% y 59,29% de las muestras iniciales. A pesar de mostrar un tiempo de degradación comparable a los grupos de Glycomer™ 631 combinado con PGA, la reducción de su peso antes de su degradación completa es significativamente menor.

La valoración cualitativa del efecto de la orina en los materiales revela que la degradación del PGA y del PLGA se caracteriza por que los materiales al hidratarse aumentan su volumen y pierden su configuración de multifilamento y se van liberando de forma paulatina los productos de degradación. Estos productos de degradación consisten en partículas en suspensión que dotan a la orina de un aspecto turbio. Asimismo, el PLGA pierde su coloración. En cambio, el

Glycomer™ 631 se degrada por medio de un proceso de fragmentación fragmentación y sus productos de degradación mantienen un aspecto similar a su conformación inicial.

En cuanto al análisis de bacteriuria, se obtienen cargas bacterianas superiores a 10^5 UFC/ml desde el primer seguimiento a las 48 horas. La **Tabla 7** muestra las bacteriurias a las 48 horas y en las semanas 1, 2 y 3. Todos los materiales, incluyendo al CDJ, muestran recuentos bacterianos significativamente mayores frente al grupo control de orina porcina durante todos los seguimientos. Los recuentos bacterianos obtenidos con el CDJ en estos seguimientos son significativamente superiores a todos los grupos de materiales biodegradables. En cuanto a estos, los niveles de bacteriuria no difieren de forma significativa entre sí, salvo el PLGA, que muestra valores mayores con respecto al resto de materiales biodegradables, alcanzando significancia estadística en el seguimiento de la semana 1. En relación con la heparina, los grupos recubiertos muestran los valores más bajos de bacteriuria, exceptuando al control de orina porcina. Aunque los recuentos bacterianos sean inferiores en presencia de la heparina en los materiales biodegradables, estos no muestran diferencias significativas en comparación con sus homólogos no recubiertos. Solamente el Glycomer™ 631 combinado con PGA recubierto de heparina muestra una disminución significativa en el seguimiento de la semana 2.

EL pH urinario no presenta variaciones significativas entre materiales ni a lo largo de los seguimientos. La heparina no provoca oscilaciones del pH con respecto a los materiales no recubiertos. El pH se mantiene en un rango comprendido entre 5,63 y 7,36, para el análisis de pH y el cálculo de este rango se eliminaron los datos de muestras con bacteriurias y nitritos positivos.

Los resultados relativos a las concentraciones medias de heparina liberadas en orina artificial analizadas mediante el test ELISA figuran en la **Tabla 8**. En el **Gráfico 3** se puede observar que no hay una línea de tendencia clara en la liberación de heparina durante las primeras horas, sugiriendo que no se produce un lavado completo al entrar en contacto con la orina, sino que, tras el primer recambio, permanece parte del recubrimiento. La heparina se detecta a unas concentraciones similares durante las primeras 24 horas, a continuación comienza a disminuir y esa concentración cae significativamente a partir de las 72 horas.

Grupo de estudio	Días (media ± desviación típica)
PGA - heparina	15,20±0,63*
PGA	16,20±1,03*
PLGA - heparina	45,70±1,89*
PLGA	41,00±5,91*
Glycomer™ 631 - heparina	69,10±3,46
Glycomer™ 631	69,80±1,03
Glycomer™ 631 + PGA - heparina	65,83±6,83
Glycomer™ 631 + PGA	68,75±4,14

Tabla 5. Tiempos medios de degradación de cada grupo. Se establece el nivel de significancia para valores de $p < 0,05$.

Grupo de estudio	Peso inicial (mg)	Peso final (mg)	Peso final/ peso inicial (%)
PGA - heparina	102,60±13,03	66,10±15,27	56,42±27,08
PGA	98,38±5,71	42,73±26,25	61,75±14,00
PLGA - heparina	80,28±8,02	18,27±19,51	41,64±17,51
PLGA	60,83±2,89	15,80±21,71	56,93±28,90
Glycomer™ 631 - heparina	56,00±6,99	35±12,91	59,29±22,42
Glycomer™ 631	55,00±9,72	42,50±15	72,57±30,10
Glycomer™ 631 + PGA - heparina	58,33±18,01	2,40±3,11	8,07±6,14*
Glycomer™ 631 + PGA	44,17±9,96	1,10±0,67	5,12±2,34*

Tabla 6. Peso inicial y final de cada grupo y proporción de catéter que permanece antes de la degradación completa, expresado como porcentaje. Se establece el nivel de significancia para valores de $p < 0,05$.

Grupos de estudio	Bacteriuria 48 h (UFC/ml)	Bacteriuria semana 1 (UFC/ml)	Bacteriuria semana 2 (UFC/ml)	Bacteriuria semana 3 (UFC/ml)
Control	$2,13 \cdot 10^6 \pm 3,68 \cdot 10^6$ *	$5,68 \cdot 10^6 \pm 1,11 \cdot 10^6$ *	$2,00 \cdot 10^4 \pm 4,47 \cdot 10^7$ *	$5,38 \cdot 10^6 \pm 1,57 \cdot 10^6$ *
CDJ	$1,61 \cdot 10^8 \pm 3,67 \cdot 10^7$ *	$6,64 \cdot 10^8 \pm 2,20 \cdot 10^8$ *	$9,19 \cdot 10^7 \pm 1,62 \cdot 10^7$ *	$2,47 \cdot 10^8 \pm 5,13 \cdot 10^8$ *
PGA - heparina	$4,34 \cdot 10^7 \pm 0,89 \cdot 10^7$	$6,43 \cdot 10^7 \pm 2,44 \cdot 10^7$	$4,94 \cdot 10^7 \pm 2,10 \cdot 10^7$	n.a.
PGA	$5,29 \cdot 10^7 \pm 3,11 \cdot 10^7$	$7,49 \cdot 10^7 \pm 4,21 \cdot 10^7$	$5,61 \cdot 10^7 \pm 2,33 \cdot 10^7$	n.a.
PLGA - heparina	$7,44 \cdot 10^7 \pm 6,32 \cdot 10^6$	$9,12 \cdot 10^7 \pm 3,60 \cdot 10^7$	$4,33 \cdot 10^7 \pm 8,81 \cdot 10^7$	$8,95 \cdot 10^7 \pm 0,43 \cdot 10^7$
PLGA	$7,90 \cdot 10^7 \pm 1,17 \cdot 10^7$	$1,45 \cdot 10^8 \pm 8,93 \cdot 10^7$ *	$5,08 \cdot 10^7 \pm 3,12 \cdot 10^7$	$9,50 \cdot 10^7 \pm 2,42 \cdot 10^7$
Glycomer™ 631 - heparina	$3,43 \cdot 10^7 \pm 1,86 \cdot 10^7$	$5,57 \cdot 10^7 \pm 9,73 \cdot 10^6$	$1,09 \cdot 10^7 \pm 1,90 \cdot 10^7$	$4,28 \cdot 10^7 \pm 6,57 \cdot 10^6$
Glycomer™ 631	$4,09 \cdot 10^7 \pm 2,90 \cdot 10^7$	$6,61 \cdot 10^7 \pm 1,45 \cdot 10^7$	$6,67 \cdot 10^7 \pm 2,60 \cdot 10^7$	$4,48 \cdot 10^7 \pm 2,16 \cdot 10^7$
Glycomer™ 631 + PGA - heparina	$3,86 \cdot 10^7 \pm 2,14 \cdot 10^7$	$4,90 \cdot 10^7 \pm 1,64 \cdot 10^7$	$7,23 \cdot 10^6 \pm 3,16 \cdot 10^6$ *	$1,25 \cdot 10^7 \pm 1,99 \cdot 10^7$
Glycomer™ 631 + PGA	$5,11 \cdot 10^7 \pm 1,61 \cdot 10^7$	$5,09 \cdot 10^7 \pm 1,77 \cdot 10^7$	$1,20 \cdot 10^7 \pm 1,97 \cdot 10^7$	$1,43 \cdot 10^7 \pm 1,24 \cdot 10^7$

Tabla 7. Bacteriuria expresada como UFC/ml en cada grupo de estudio a las semana 1, 2 y 3. Se establece el nivel de significancia para valores de $p < 0,05$.

Horas	Heparina (ng/ml)
0	21,81±3,88
3	19,85±3,23
6	20,74±5,67
12	17,94±3,68
24	21,39±2,95
48	11,62±2,42
72	4,97±0,70
96	4,72±0,71
120	4,56±0,50

Tabla 8. Concentración de heparina expresada en ng/ml liberada en orina artificial y determinada mediante test ELISA.

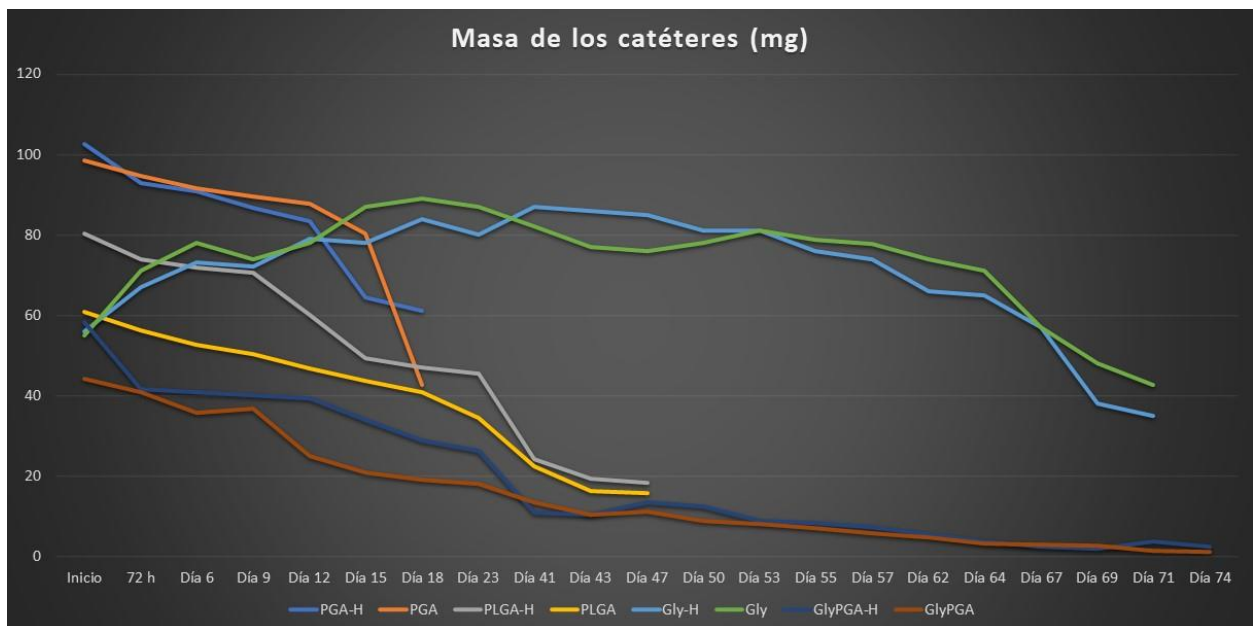


Gráfico 1. Curva de degradación representada por la evolución de los pesos de las muestras a lo largo del tiempo. Donde PGA-H: PGA recubierto de heparina; PLGA-H: PLGA recubierto de heparina; Gly-H: Glycomer™ 631 recubierto de heparina; Gly: Glycomer™ 631; GlyPGA-H: Glycomer™ 631 y PGA recubiertos de heparina; GlyPGA: Glycomer™ 631 y PGA. Todas las curvas muestran diferencias significativas entre los distintos materiales, pero no entre sus homólogos recubierto de heparina ($p < 0,05$).

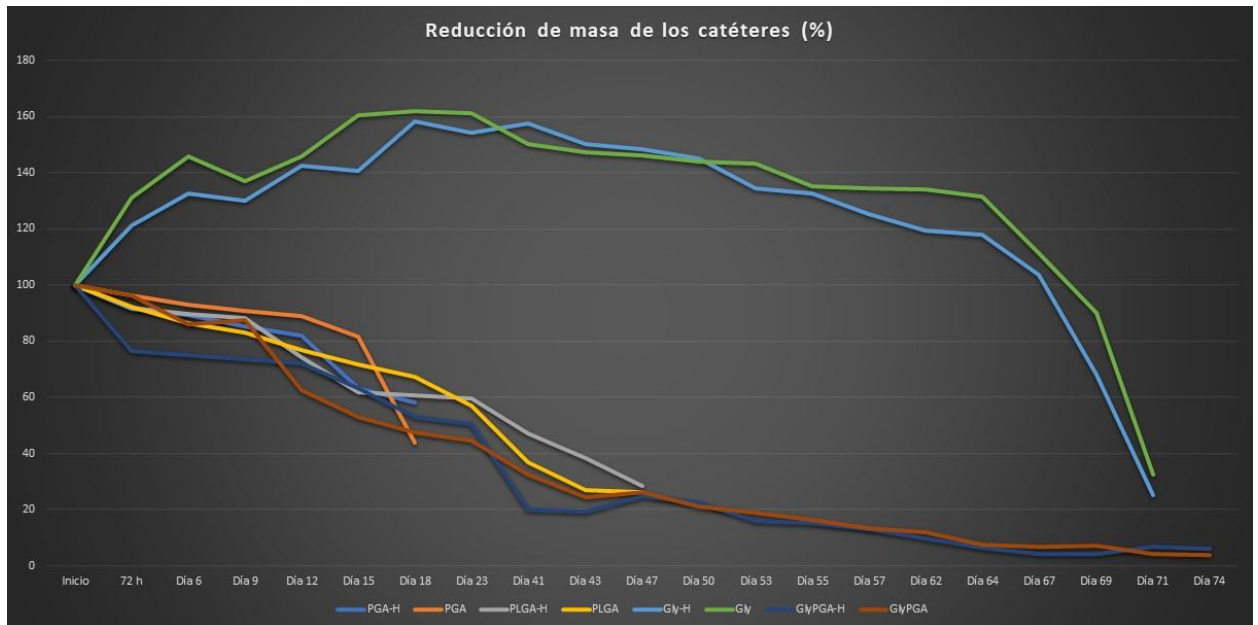


Gráfico 2. Curva de degradación representadas por la relación de pérdida de masa a lo largo del tiempo. Donde PGA-H: PGA recubierto de heparina; PLGA-H: PLGA recubierto de heparina; Gly-H: Glycomer™ 631 recubierto de heparina; Gly: Glycomer™ 631; GlyPGA-H: Glycomer™ 631 y PGA recubiertos de heparina; GlyPGA: Glycomer™ 631 y PGA. Todas las curvas de distintos materiales muestran diferencias significativas entre ellos, pero no con respecto a sus homólogos recubierto de heparina ($p < 0,05$).

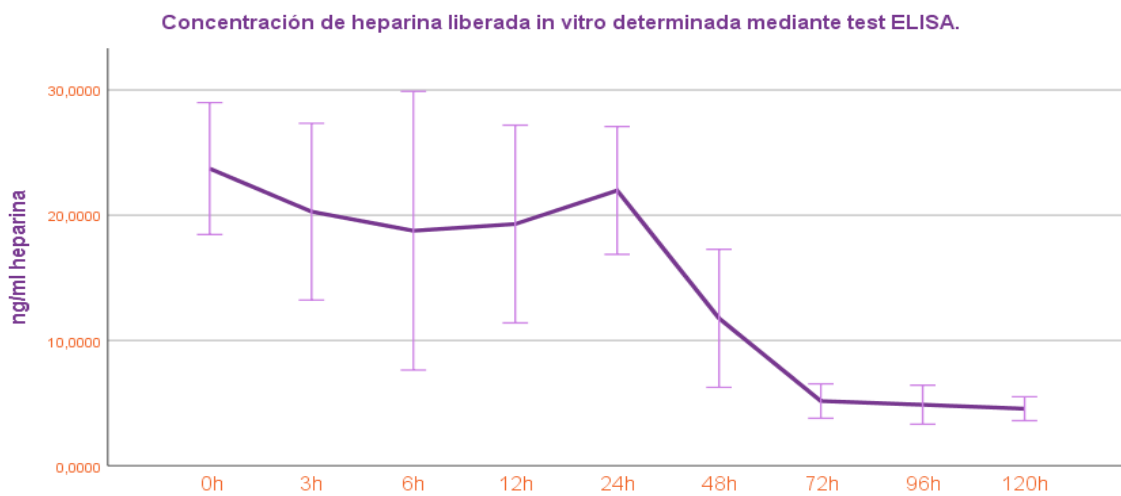


Gráfico 3. Liberación de heparina (ng/ml) de las muestras de Glycomer™ 631 y PGA recubierta, a lo largo de 5 días.

2. Producción Científica

Los resultados científicos del estudio *in vivo* están estructurados en los tres ensayos que lo componen, a continuación se enumeran los distintos artículos científicos que desarrollan cada uno de estos:

Ensayo A: estudio comparativo BraidStent®-H vs. CDJ:

Comparative assessment of biodegradable antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study.

Soria F, de La Cruz JE, Caballero-Romeu JP, Pamplona M, Pérez-Fentes D, Resel-Folskerma L, Sanchez-Margallo FM.

BMC Urology. 2021 Feb 28;21(1):32.

doi: 10.1186/s12894-021-00802-x.

PMID: 33639905

PMCID: PMC7916282.

Ensayo B: perforación ureteral iatrogénica:

Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study.

Soria F, de la Cruz JE, Budía A, Cepeda M, Álvarez S, Serrano A, Sánchez Margallo FM.

Journal of Endourology. 2021 Feb 25.

doi: 10.1089/end.2020.0591. Epub ahead of print. PMID: 33626973.

Ensayo C: estenosis ureteral

Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model.

Soria F, de la Cruz JE, Fernández T, Budía A, Serrano A, Sánchez Margallo FM.

Translational Andrology and Urology. In press, 2021.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Comparative assessment of biodegradable-antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study

Federico Soria^{1*}, Julia E. de La Cruz², Juan Pablo Caballero-Romeu³, Manuel Pamplona⁴, Daniel Pérez-Fentes⁵, Luis Resel-Folskerma⁶ and Francisco M. Sanchez-Margallo⁷

Abstract

Background: Double J ureteral stents are widely used on urological patients to provide drainage of the upper urinary tract. Unfortunately, ureteral stents are not free from complications, as bacterial colonization and require a second procedure for removal. The purpose of the current comparative experimental study is to evaluate a new heparin-coated biodegradable antireflux ureteral stent (BraidStent®-H) to prevent urinary bacterial colonization.

Methods: A total of 24 female pigs were underwent determination of bacteriuria and nephrosonographic, endoscopic and contrast fluoroscopy assessment of the urinary tract. Afterward, were randomly assigned animals to Group-I, in which a 5Fr double-pigtail ureteral stent was placed for 6 weeks, or Group-II, in which a BraidStent®-H was placed. Follow-up assessments were performed at 1, 3, 6, 8, 12 weeks. The final follow-up includes the above methods and an exhaustive pathological study of the urinary tract was accomplished after 20 weeks.

Results: Bacteriuria findings in the first 48 h were significant between groups at 6 h and 12 h. Asymptomatic bacteriuria does not reach 100% of the animals in Group-II until 48 h versus Group-I where it appears at 6 h. The weekly bacteriuria mean rate was 27.7% and 44.4% in Group I and II respectively, without statistical significance. In Group II there were no animals with vesicoureteral reflux, with statistical significance at 3 and 6 weeks with Group-I. The 91.2% of stents in Group-II were degraded between 3 and 6 weeks, without obstructive fragments. Distal ureteral peristalsis was maintained in 66.6–75% in Group-II at 1–6 weeks.

Conclusions: The heparin coating of BraidStent® allows an early decrease of bacterial colonization, but its effectiveness is low at the long term. Heparin coating did not affect scheduled degradation rate or size of stents fragments. BraidStent®-H avoids the side effects associated with current ureteral stents, thus should cause less discomfort to patients.

Keywords: Biodegradable ureteral stent, Heparin coated, Biofilm, Antireflux stents, Morbidity

Background

Double J ureteral stents are widely used on urological patients to provide drainage of the upper urinary tract

[1]. However, these stents are not free from complications and side effects. These mainly include vesicoureteral reflux (VUR), a high rate of bacterial colonisation, incrustation and lower urinary tract symptoms [1, 2]. Furthermore, current ureteral stents require a second procedure for removal. This causes anxiety, an increase in health-care costs and additional anaesthesia requirements in paediatric patients.

*Correspondence: fsoria@ccmijesususon.com

¹ Endoscopy-Endourology Department, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre Foundation, Carretera N-521, Km. 41.8, C.P.10071 Cáceres, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

The development of biodegradable ureteral stents (BUS) aims to avoid stent removal and forgotten stent syndrome [3]. In recent years there has been an increase in translational research into biodegradable stents. BUSs are made of several natural and synthetic polymers, with hydrolysis being the main biodegradation process [3–5]. One of the recently described BUS is BraidStent[®], which has shown a controlled, predictable biodegradation rate in the porcine model. This stent design is anti-reflux, as it does not interfere with the ureterovesical junction after placement [3, 6]. This represents an important development in the search for the ideal ureteral stent, together with its biodegradable characteristic. However, one of the weaknesses of the BraidStent[®] was its high asymptomatic bacteriuria rate at 3 weeks of stenting: up to 41%. Heparin coating has shown an ability to reduce bacterial adhesion and encrustation on stent surfaces in previous studies [7, 8], although several authors have disagreed on the ability of the heparin coating to decrease bacterial adhesion [9].

The endpoint of this comparative study was to assess the short- and long-term inhibitory capacity of the novel biodegradable ureteral stent BraidStent[®]-H in a pig model. This new stent is provided with a heparin coating to avoid the main source of bacterial colonization that occurs at the time of retrograde placement by the introduction of bacteria through the transurethral route in the urinary tract [10] and aims to improve the results achieved with the BraidStent[®] biodegradable bare stent [3]. Secondary endpoints are related to the evaluation the effect of the heparin coating on the degradation rate, the fragmentation size and excretion of the BraidStent[®]-H.

Methods

Twenty-four healthy female pigs were used in this study. The experimental protocol was approved by the Minimally Invasive Surgery Centre's Ethical Committee for Animal Research (Reference:003/13). This Committee also certifies that the above-mentioned research study was carried out following the guidelines of the of the Animals used for scientific purposes (Directive 2010/63/EU-European Commission). The study was carried out in compliance with the ARRIVE guidelines.

Phase I: Baseline studies and ureteral stenting

Blood and urine samples were collected to assess blood and biochemical parameters and confirm urine sterility. The urine sample is collected by ultrasound-guided cystocentesis before administration of antibiotic prophylaxis. Next, nephrosonography was performed to assess the degree of upper collecting system dilatation [11] and alterations in the ureteral orifices and bladder trigone [12]. The urothelial alterations at the ureteral

orifice and bladder trigone were assessed endoscopically, and categorised according to a validated UOScore (UO₀: normal ureteral orifice; UO₁: enlarged ureteral orifice with light surrounding inflammatory reaction; UO₂: enlarged ureteral orifice with moderate surrounding inflammatory reaction; UO₃:enlarged ureteral orifice with severe surrounding inflammatory and cystic reaction) [3, 6, 12]. Serum urea and creatinine levels were measured during all study phases.

Simulated voiding cystourethrography (SVCUG) was performed to evaluate VUR at baseline, and at 1, 3, 6, 8 and 12 weeks after ureteral stenting, with a final follow-up at 20 weeks. To perform SVCUG, a Foley catheter was inserted into the urinary bladder and filled. To simulate micturition, the bladder was manually compressed until the pressure reached 50 cm H₂O for 60 s [3, 6, 12].

Afterwards, excretory urography (EU) was performed to assess upper urinary tract morphology and evaluate ureteral peristalsis under fluoroscopic control (the frequency of ureteral peristalsis from renal pelvis to urinary bladder was evaluated for each animal; waves/min). Finally, the internal lumen of the right ureteropelvic junction (UPJ) was measured by retrograde ureteropyelography to accurately determine the UPJ diameter.

Animals were simple randomization distributed into two homogeneous groups:

Group-I: A 5Fr, 22 cm polymeric ureteral double pigtail stent was placed during a 6-week period (Universa[®] Soft, 22 cm, Cook[®] Medical). (Control group). Group-II: A new self-retaining, anti-reflux and biodegradable stent, BraidStent-H, was placed using the transurethral approach by sliding over a guide under fluoroscopy control. The placement technique is the same as for conventional stents, with the exception that the pusher is pushed into the ureter. BraidStent[®]-H is an intra-ureteral stent (14 cm length) designed as follows: proximal end with a 3 cm pigtail with an internal channel; a 9 cm-long central section; a four-thread braided section that was 3Fr in diameter; and a distal anchoring system with a rounded edge four-thread basket that measures 2 cm in length and is 36Fr when expanded [3, 6]. Two biodegradable copolymers with different degradation times were used. Polymer-I was Glycomer-631 and polymer-II was pure polyglycolic acid (PGA) [3, 6]. Polymer-II was only used for the central section and was braided with polymer-I. The distal and proximal anchoring systems were manufactured exclusively with polymer-I because it has better biomechanical characteristics and a slower degradation time. This feature allows the stent to remain in place

for 3–6 weeks. The BraidStent[®]-H was designed to avoid passing through the ureterovesical junction (UVJ) to prevent bladder trigone irritation and VUR [3, 6] (Fig. 1).

The Heparin coating of the BraidStent[®]-H is carried out using the “dip coating” technique. The stents are completely immersed in aluminium containers with sodium heparin with a concentration of 5000 UI/ml (Heparin Hospira 5%, Pfizer Inc, NY, US), in order to be dried afterwards in an oven at 60°C for 2 h. After this process, each BraidStent[®]-H has 233 mg of heparin coating. In *in vitro* studies, we were able to determine

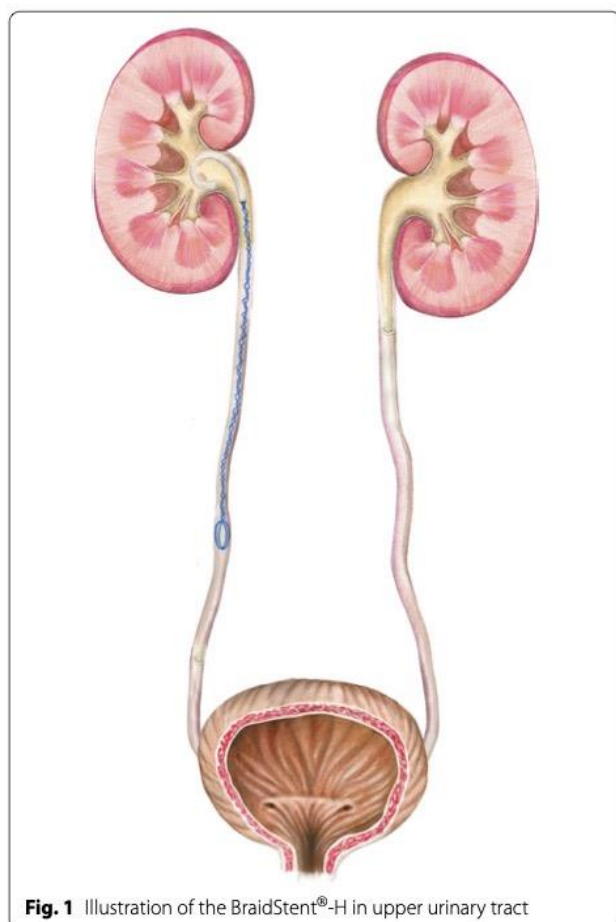


Fig. 1 Illustration of the BraidStent[®]-H in upper urinary tract

the release over time of heparin by the BraidStent-H. The presence and concentration of heparin were analysed by means of an ELISA kit: Human Heparin Sodium ELISA kit MBS3802043MYBIOSOURCE. The heparin coating of the BraidStent[®]-H starts its release at the beginning of the contact with the urine and is released mainly in the first 72 h.

The onset of asymptomatic bacteriuria was assessed during the first 48 h post-stenting in both study groups in order to evaluate the heparin coating's ability to inhibit early bacterial colonisation. A urine sample was therefore obtained from the animals by ultrasound-guided cystocentesis at the 0, 3, 6, 12, 24 and 48-h study points. The CFU/ml number of the sample was determined and samples were considered positive for bacteriuria if there was growth ($>10^5$ cfu/ml) (Table 1). All study animals received antibiotic prophylactic treatment with enrofloxacin on the previous day and 2 days after every study phase.

Follow-ups

Follow-ups were performed at 1 (Phase-II), 3 (Phase-III) and 6 weeks (Phase-IV), which correspond to ureteral stent removal in Group-I, and at 8 (Phase-V) and 12 weeks (Phase-VI), using the same diagnostic procedures described above (Table 2).

Phase VII: Final follow-up: imaging and pathological assessment

The final follow-up was performed at 20 weeks and included ultrasonography, cystoscopy, ureteroscopy and contrast fluoroscopy assessment. The animal study was completed by removing the urinary tract *en bloc* for blind pathological analysis. Histological slices were obtained from proximal ureters, the ureteral segment where the distal end of BraidStent[®]-H was placed, and ureteral orifices/bladder trigone. A validated healing score was used, and each parameter was graded according to the following scores: 0: no histopathological changes; 1: mild; 2: moderate; 3: severe [3, 6, 12] (Table 3).

Statistical analysis

SPSS 22.0 program was used for statistical analysis. To determine the sample size, a hypothesis contrast was performed (the means were compared); a total of 12

Table 1 Early bacteriuria

Group/% animals with bacteriuria	0 h	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h
Group-I	0	50	58.3	100*	100*	100	100
Group-II	0	41.6	50	50*	50*	66.6	100

* $p < 0.05$, Group-I versus Group-II. 6 h and 12 h

Table 2 Results summary

	Groups	Baseline	1 weeks	3 weeks	6 weeks	8 weeks	12 weeks	20 weeks	Significant
Ultrasound Mode B (SFU score) (G ₀ -G ₄)	G-I	G ₀ -12	G ₀ -1 G ₁ -4 G ₂ -5 G ₃ -2	G ₀ -0 G ₁ -5 G ₂ -7	G ₀ -1 G ₁ -6 G ₂ -2 G ₃ -3	G ₀ -6 G ₁ -5 G ₂ -1	G ₀ -12	G ₀ -11 G ₁ -1	3 weeks*
	G-II	G ₀ -12	G ₀ -2 G ₁ -5 G ₂ -4 G ₃ -1	G ₀ -3 G ₁ -7 G ₂ -2	G ₀ -3 G ₁ -7 G ₂ -2	G ₀ -12	G ₀ -10 G ₁ -2	G ₀ -12	
Proximal ureter (diameter, mm)	G-I	6.7 ± 0.5	24.6 ± 3.0	20.8 ± 1.4	16.3 ± 1.2	13.1 ± 1.8	10.9 ± 0.7	8.8 ± 1.2	
	G-II	5.9 ± 0.6	13.7 ± 3.0	16.1 ± 1.3	17.6 ± 1.3	14.7 ± 1.8	12.5 ± 0.7	10.1 ± 1.2	
Bacteriuria (Animals)	G-I	0	2	2	6	N.A	N.A	N.A	
	G-II	0	3	5	8	N.A	N.A	N.A	
Migration	G-I	N.A	2	2	0	N.A	N.A	N.A	
	G-II	N.A	2	3	0	N.A	N.A	N.A	
VUR Score	G-I	G ₀ -12	G ₀ -10 G ₁ -2	G ₀ -7 G ₁ -5	G ₀ -4 G ₁ -6 G ₂ -2	G ₀ -10 G ₁ -2	G ₀ -10 G ₁ -2	G ₀ -11 G ₁ -1	3–6 weeks*
	G-II	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	
Ureteral orifice Score (UOScore)	G-I	UO ₀ -12	UO ₀ -1 UO ₁ -4 UO ₂ -5 UO ₃ -2	UO ₀ -0 UO ₁ -2 UO ₂ -8 UO ₃ -2	UO ₀ -0 UO ₁ -4 UO ₂ -5 UO ₃ -3	UO ₀ -3 UO ₁ -5 UO ₂ -3 UO ₃ -1	UO ₀ -8 UO ₁ -2 UO ₂ -2 UO ₃ -0	UO ₀ -10 UO ₁ -2 UO ₂ -0 UO ₃ -0	1–3–6–8 weeks*
	G-II	UO ₀ -12	UO ₀ -11 UO ₁ -1	UO ₀ -11 UO ₁ -1	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	
Ureteral peristalsis (% animals)	G-I	100	0	0	0	100	100	100	1–3–6 weeks*
	G-II	100	66.6	58.3	75	100	100	100	

p* < 0.005Table 3 Histological score**

Group/ureteral segment	Urothelial resurfacing	Mural inflammation	Lamina propria fibrosis	Integrity of muscular layer	Serosal alterations	0–3
Group-I-Upper ureter	0.85	0.77	0.31	1.31	0.15	0.67 ± 0.41
Group-II-Upper ureter	0.85	0.54	0.08	1.08	0	0.51 ± 0.42
Group-I-UVJ	2.00	1.38*	0.85	0.69	0	0.98 ± 0.67
Group-II-UVJ	1.01	0.62*	0.77	0.46	0	0.57 ± 0.33

**p* < 0.05, Group-I-UVJ versus Group-II-UVJ. Mural inflammation

animals per group were obtained (0.05 level of significance and 90% statistical power). Normal distribution of variables was confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test. Parametric variables were assessed using repeated measures analysis of variance. Categorical variables are expressed as percentages. Comparison between groups of categorical variables were analysed

using Fisher's exact test, and evolution over the course of the study was analysed with McNemar's test.

Results

Phase I: Baseline studies and ureteral stenting

Bacteriuria determinations during the first 48 h shown statistical significance between groups was found at 6 and

12 h, which shows a bacteriuria delaying effect in Group-II caused by the heparin coating. Positive bacteriuria did not reach 100% of animals in Group-II until 48 h, compared with Group-I, in which it appeared at 6 h (Table 1).

No animals showed alterations in the urinary tract or bacteriuria in basal studies. No complications arose during stent placement in any of the groups (Table 2).

Phase II

A ureteral non-obstructive polypoid growth at the distal end of BraidStent[®]-H was found in 100% of Group-II animals. Ureteral peristalsis was inhibited in Group-I, and 66.6% of animals in Group-II maintained peristalsis at the distal ureter with statistical significance. Significance was also observed in the evolution of tissue damage at the bladder trigone between groups assessed by UOScore. The most severe damage was found in Group-I (Table 2).

Phase III

Mild urothelial polypoid growth remained in 100% of animals in Group-II at the distal end of the stent. Overall, 27% of BraidStent[®]-H showed macroscopic partial degradation, especially of the PGA polymer. Small fragments in the urinary bladder and decolouration of BraidStent[®]-H components were observed. A higher degree of hydro-ureteronephrosis in Group-I was noted in this follow-up. No statistical significance regarding stent migration between groups was found; however, this was observed regarding UOScore assessment, and greater damage was found in Group-I.

Phase IV

Overall, 91.7% of BraidStent[®]-H were completely degraded (Fig. 2). Non-obstructive polypoid growth associated with the BraidStent[®]-H distal end disappeared. The only exception was the stent, which had not yet fully degraded, 8.3%.

Phase V

The only partially degraded BraidStent[®]-H completed degradation and its fragments were eliminated in urine. All study animals recovered ureteral peristalsis. No ureteroscopic evidence of the polypoid growth, found during the early phases in Group-II, was observed. Overall, 100% of animals in Group-II and 50% in Group-I did not show any dilatation of the upper urinary tract after nephrosonographic assessment. Although 2 weeks passed after double pigtail stent removal, statistical significance between groups was observed; with Group-I showed greater macroscopic vesical damage.

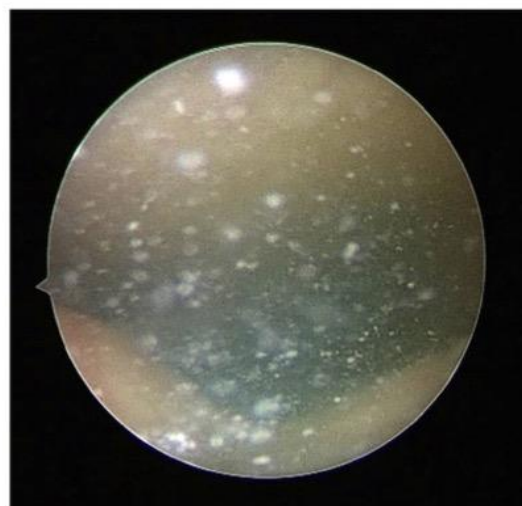


Fig. 2 Cystoscopic view of the floating tiny BraidStent[®]-H fragments at 6 weeks

Phase VI

Ureteral internal diameters, hydronephrosis degree and ureteral peristalsis did not show any statistical significance after 12 weeks in both groups versus baseline values. Nevertheless, statistical significance regarding the assessment of urothelial damage at vesical level between groups was still observed.

End-of-study evaluation

The final follow-up showed the recovery of basal values in all parameters assessed, except for one animal in Group-I, which showed low degree VUR. Statistical significance was only found in lamina propria inflammation of UVJ between groups, after pathological assessment of the ureteral wall and UVJ; Group-I showed greater histological damage (Table 3). The evaluation of the location of the distal end of the BraidStent[®]-H showed no changes in the ureteral wall.

Discussion

In the search for an ideal ureteral stent, its biodegradation ability to avoid a new procedure for removal is one of the requirements which have not yet been achieved. BUS not only avoid removal, but also have a series of important advantages, such as the reduction of patient anxiety, since they know they will not need further outpatient cystoscopy stent removal; being cost-saving for the health system; avoiding anaesthetic procedures in paediatric patients; and, last but not least, avoiding the syndrome of forgotten stent [3, 13, 14].

Therefore, several research groups have assessed different BUS prototypes in animal model in the last decade

[4, 5, 15, 16]. This research obtained encouraging, but inconclusive results, mainly due to the limitations of experimental studies and the scarce number of animals involved in the studies. A research group with a higher number of BUS-assessed animal models, 36 stents, and with a longer follow-up period (5 months) evaluated the BraidStent[®] [3, 6, 12]. This biodegradable intraureteral stent shows a limitation due to its high asymptomatic bacteriuria rate, which is up to 41.6%. However, it has shown a predictable degradation rate and non-obstructive stent fragmentation.

The use of heparin for stent coating and to prevent bacterial adhesion, avoiding biofilm and incrustation formation, was previously assessed in depth [7, 8, 17]. Heparin is useful because it has a high negative charge which provides it an important bacterial anti-adhesive effect. However, in an *in vitro* study, Lange et al. [9] found that the heparin coating did not decrease bacterial adhesion, although they initially obtained encouraging results.

Comparative results of the current experimental study confirm that the heparin coating shows statistical significance regarding bacteriuria between groups, from the sixth hour post-stenting. Asymptomatic bacteriuria did not affect 100% of animals in the BraidStent[®]-H group until 48 h compared with standard ureteral stents, which showed positive bacteriuria at 6 h. Therefore, heparin coating shows differences compared to a standard stent, although it does not have a significant antibacterial effect, and it also fulfils the purpose for which it was used in this study: to avoid bacterial colonisation at stent placement. BraidStent[®]-H, unlike other heparin-coated stents, is designed so that the coating disappears within the first 72 h and does not affect the stent degradation rate [7, 8]. In previous *in vitro* and *in vivo* studies by other researchers' evaluated stents incorporate heparin inside of the polyurethane matrix rather than a heparin coating [7, 8, 17]. Consequently, heparin release is scarce and may hamper the prevention of bacterial adhesion [17]. This is an important difference to our coating technique, as our heparin coating is designed to be released in the early days of stenting. Research into a coating that prevents bacterial adhesion is extremely complicated, since bacteria utilise a multitude of mechanisms for surfaces attaching, which are specific to bacterial species [9].

The intermediate follow-ups in Group-II at 1, 3 and 6 weeks were disappointed (25% in the first week, 41.6% in the third week and 66.6% in the sixth week, with a 44.4% study average), despite the initial bacteriuria rate decreasing. This means a setback of the heparin coating in this formulation to reduce bacteriuria in the long-term. Different factors need to be considered in order to discuss these results. Firstly, it is necessary to compare them with other results described in clinical

trials evaluating 30–60 days of standard ureteral stenting: 21.9% [18], 24.3% [10], 23.6% [19], 28% [20], 45.8% [21]. In this regard, our positive asymptomatic bacteriuria rate was within an elevated range: BraidStent[®]-H values were 1.5–2 times higher than the bacteriuria rate, except for in the study by Shabeena (45.8%) [21]. Nevertheless, a second, very important factor must be considered in order to critically assess these unsatisfactory results. When assessing a BUS, stent fragments carry the biofilm which covers all ureteral stents and causes the bacteria embedded in the biofilm to become free or results in planktonic bacteria in the urine by breaking the integrity of the biofilm. Consequently, if our results are compared with scientific literature on the bacterial colonisation of ureteral stents with a similar stenting time (29.4% [22], 42% [20], 46.2% [21], 58.6% [23], 82.9% [10], 98.5% [20], 100% [24]), experimental values are not as high as they initially seemed to be, since they take into account the continuous fragmentation of the biofilm layer. One final factor could explain these disappointing, asymptomatic bacteriuria results: all study animals were females. Several authors have reported that women can double the likelihood of ureteral stent colonisation, due to the length of their urethra [25]. Gender is not considered in any of the percentages described in the above-mentioned clinical trials.

However, is obviously necessary to study the control of asymptomatic bacteriuria in BUS in greater depth, in order to avoid possible urinary tract infections (UTI) with these new ureteral stent designs. In previous experimental studies assessing other BUS designs, high variability and methodologies were found. Thus, there are BUS in which bacteriuria is not evaluated [4], or others in which the placement of the stent is by cystotomy, which produces a great bias to evaluate the bacterial colonisation of the BUS [5, 15, 26]. Others assess urinary infection only by determining WBCs in urine, but this assessment is not comparable to the appropriate protocol for assessing colonisation, such as measurement of bacteriuria, urine culture or stent culture [5, 27, 28]. In two studies of the same research group, researchers found that after evaluating their BUS, Uripren[®], in a pig model, different results were found with higher positive urine cultures in biostable stents in one study and in the other slightly higher positive cultures in BUS [16, 29]. Therefore, at present, due to high variability in the studies and designs evaluated, it is not possible to conclude whether BUSs favour urinary bacterial contamination.

With regard to the other properties evaluated in the comparative study, BraidStent[®]-H shows a similar passive dilatation at the proximal ureter, although there is a less hydronephrotic effect, with significance noted after 3 weeks. We have shown that BraidStent[®]-H will predictably decrease patient discomfort due to its design,

as it keeps ureteral peristalsis below the stent, with significance in the first, third and sixth weeks. Other factors that predict less discomfort in patients are the absence of VUR and less macroscopic damage at the bladder trigone (UOScore), as shown by the statistical significance of the study [2]. The preservation of peristalsis, absence of VUR and absence of ureteral stent in the distal ureter should avoid the onset of ureteral spasms in patients at the ureteral segment with a higher density of nerve fibers [30]. On the other hand, as shown by the results of UOScore and pathological UVJ assessment between groups, and as also demonstrated by Yoshida et al. [31] in a study of patients, an intra-ureteral stent was associated with less bladder discomfort than a standard ureteral stent.

Degradation rate control is one of the major challenges to the clinical use of BUS. Our study shows the BraidStent[®]-H unlike other evaluated BUS showed a predictable degradation rate despite its heparin coating [4, 5, 27, 29]. Furthermore, degradation fragments were easily eliminated, finding that in others BUS experimental studies triggered problems, with small fragments in the upper tract and embedded in the ureteral wall [5, 26]. The positive results of BraidStent[®]-H in this regard are due to its braided design, which produced very small fragments, as well as the choice of polymers with different degradation rates, which allowed the progressive stent hydrolysis.

The current weaknesses of the BraidStent[®]-H are linked to asymptomatic bacteriuria rates and migration rates. We only found a slight dislodgement of the proximal end. However, this provided information on a small structural weakness in the BraidStent[®]-H proximal tip. Since BraidStent[®]-H is an intraureteral stent, dislodgement in placement or early migration implies a technical challenge for urologists.

Study limitations are intrinsic to the animal model, as it is obviously not possible to develop any kind of USSQ questionnaire in order to assess degree of discomfort in study subjects. On the other hand, SVCUG was used for VUR assessment instead of voiding cystourethrography. Finally, it is difficult to evaluate whether daily changes of pH in humans can modify the BraidStent-H degradation rate, as animals follow a controlled diet. Despite the encouraging results, further studies will be required to determine whether the use and safety of BUS with changing urinary pH conditions in patients allows adequate control in the rate of BUS degradation.

Conclusions

The heparin coating of BraidStent[®] allows an early decrease in urinary bacterial colonization, but its effectiveness is low at the long term. The heparin coating did not affect the scheduled degradation rate or the size of the stent fragments. The BraidStent[®]-H avoids the side

effects associated with current ureteral stents, and should therefore cause less discomfort to patients. However, further studies will be needed to improve the anchoring system and reduce the risk of bacterial colonisation.

Abbreviations

VUR: Vesico-ureteral reflux; BUS: Biodegradable ureteral stent; UOScore: Ureteral orifice score; SVCUG: Simulated voiding cystourethrography; EU: Excretory urography; UPJ: Ureteropelvic junction; UVJ: Ureterovesical junction; PGA: Poliglicolic acid; CFU: Colony forming unit; UTI: Urinary tract infection; WBCs: White blood cells.

Acknowledgements

Special gratefulness to Fernanda Carrizosa for her generous support during the performance of this manuscript and Paula Martín Rodríguez and María Pérez Vela for the BraidStent illustrations.

Authors' contributions

FS: project development, data collection, data analysis, manuscript writing, and editing. Principal Investigator; JEdLC: data collection, data analysis, manuscript writing; JPC-R: data collection, data analysis; MP: data collection, data analysis; DP-F: data collection, data analysis; LR-F: data collection, data analysis; FMS-M: data collection. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the Projects "P113/02417" and "P116/ 01707" (Co-funded by European Regional Development Fund "A way to make Europe").

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Ethics approval and consent to participate

The experimental protocol was approved by the Minimally Invasive Surgery Centre's Ethical Committee for Animal Research (Reference:003/13). This Committee also certifies that the above-mentioned research study was carried out following the guidelines of the Animals used for scientific purposes (Directive 2010/63/EU-European Commission).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Endoscopy-Endourology Department, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre Foundation, Carretera N-521, Km. 41.8, C.P.10071 Cáceres, Spain. ² Endoscopy-Endourology Department, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre Foundation, Cáceres, Spain. ³ Urology Department, Alicante University General Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL Foundation), Alicante, Spain. ⁴ Urology Department, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain. ⁵ University Hospital Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. ⁶ Urology Department, University Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. ⁷ Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre Foundation, Cáceres, Spain.

Received: 14 December 2020 Accepted: 18 February 2021

Published online: 28 February 2021

References

1. Sali GM, Joshi HB. Ureteric stents: overview of current clinical applications and economic implications. *Int J Urol.* 2020;27:7–15.
2. Giannarini G, Keeley FX Jr, Valent F, Manassero F, Mogorovich A, Autorino R, Selli C. Predictors of morbidity in patients with indwelling ureteric

- stents: results of a prospective study using the validated ureteric stent symptoms questionnaire. *BJU Int.* 2011;107:648–54.
3. Soria F, de la Cruz JE, Budia A, Serrano A, Galán-Llopis JA, Sánchez-Margallo FM. Experimental assessment of new generation of ureteral stents: biodegradable and antireflux properties. *J Endourol.* 2020;34:359–65.
 4. Barros AA, Oliveira C, Ribeiro AJ, Autorino R, Reis RL, Duarte ARC, Lima E. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent. *World J Urol.* 2018;36:277–83.
 5. Jin L, Yao L, Zhou Y, Dai G, Zhang W, Xue B. Investigation of a novel gradient degradable ureteral stent in a beagle dog model. *J Biomater Appl.* 2018;33:466–73.
 6. Soria F, Morcillo E, Serrano A, Budia A, Fernández I, Fernández-Aparicio T, Sánchez-Margallo FM. Evaluation of a novel design of antireflux-biodegradable ureteral stent in animal model. *Urology.* 2018;115:59–64.
 7. Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM. Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol.* 1987;138:423–6.
 8. Cauda F, Cauda V, Fiori C, Onida B, Garrone E. Heparin coating on ureteral double J stents prevents encrustations: an in vivo case study. *J Endourol.* 2008;22:465–72.
 9. Lange D, Elwood CN, Choi K, Hendlin K, Monga M, Chew BH. Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties. *J Urol.* 2009;182:1194–200.
 10. Zhang JM, Liu J, Wang K, Zhang X, Zhao T, Luo HM. Observations of bacterial biofilm on ureteral stent and studies on the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance. *Urol Int.* 2018;101:320–6.
 11. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23:478–80.
 12. Soria F, Morcillo E, de la Cruz JE, Serrano A, Estebanez J, Sanz JL, Chicharro J, Pamplona M, Sánchez FM. Antireflux ureteral stent proof of concept assessment after minimally invasive treatment of obstructive uropathy in animal model. *Arch Esp Urol.* 2018;71:607–13.
 13. Acosta-Miranda AM, Milner J, Turk TM. The FECal double-J: a simplified approach in the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Endourol.* 2009;23:409–15.
 14. Sancaktutar AA, Söylemez H, Bozkurt Y, Penbegül N, Atar M. Treatment of forgotten ureteral stents: how much does it really cost? A cost-effective study in 27 patients. *Urol Res.* 2012;40:317–25.
 15. Zhang MQ, Zou T, Huang YC, Shang YF, Yang GG, Wang WZ, Zhou JM, Wang L, Chen F, Xie H. Braided thin-walled biodegradable ureteral stent: preliminary evaluation in a canine model. *Int J Urol.* 2014;21:401–7.
 16. Chew BH, Paterson RF, Clinkscales KW, Levine BS, Shalaby SW, Lange D. In vivo evaluation of the third generation biodegradable stent: a novel approach to avoiding the forgotten stent syndrome. *J Urol.* 2013;189:719–25.
 17. Riedl CR, Witkowski M, Plas E, Pflueger H. Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: a preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:507–10.
 18. Weber A, Zumstein V, Betschart P, Nolte O, Engeler DS, Schmid HP, Gusewell S, Abt D. Prediction of bacteriuria based on clinical or laboratory parameters in patients with indwelling ureteral stents before ureterorenoscopy should not substitute for urine cultures. *J Endourol.* 2018;32:739–45.
 19. Klis R, Korczak-Kozakiewicz E, Denys A, Sosnowski M, Rozanski W. Relationship between urinary tract infection and self-retaining double-J catheter colonization. *J Endourol.* 2009;23:1015–9.
 20. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, Abdul-Halim H, Boland Al-Awadi KA. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol.* 2004;18:891–6.
 21. Shabeena KS, Bhargava R, Manzoor MAP, Mujeerburahiman M. Characteristics of a bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration. *Urol Ann.* 2018;10:71–5.
 22. Akay AF, Aflay U, Gedik A, Sahin H, Bircan MK. Risks factors for lower urinary tract infection and bacterial stent colonization in patients with a double J ureteral stent. *Int Urol Nephrol.* 2007;39:95–8.
 23. Farsih HM, Mosli HA, Al-Zemaity MF, Bahnassy AA, Alvarez M. Bacteriuria and colonization of double-pigtail ureteral stents. Long-term experience with 237 patients. *J Endourol.* 1995;9:469–72.
 24. Riedl CR, Plas E, Hübner WA, Zimmerl H, Ulrich W, Pflüger H. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol.* 1999;36:53–9.
 25. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Awadi KA, Abdul-Halim H, Boland F, Al-Hunayan A, Pazhoor A. Factors predisposing to urinary tract infection after J ureteral stent insertion. *J Urol.* 2002;167:1334–7.
 26. Lumiaho J, Heino A, Kauppinen T, Talja M, Alhava E, Valima T, Tormala P. Drainage and antireflux characteristics of a biodegradable self-reinforced, self-expanding X-ray-positive poly-L, D-lactide spiral partial ureteral stent: an experimental study. *J Endourol.* 2007;21:1559–64.
 27. Wang X, Shan H, Wang J, Ding J, Chen Q, Guan J, Wang C, Chen X. Characterization of nanostructured ureteral stent with gradient degradation in a porcine model. *Int J Nanomed.* 2015;10:3055–64.
 28. Jin L, Yao L, Yuan F, Dai G, Xue B. Evaluation of a novel biodegradable ureteral stent produced from polyurethane and magnesium alloys. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34730>.
 29. Hadaschik BA, Paterson RF, Fazli L, Clinkscales KW, Shalaby SW, Chew BH. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model. *J Urol.* 2008;180:1161–6.
 30. Vernez SL, Okhunov Z, Wikenheiser J, Khoiyilar C, Dutta R, Osann K, Kaler K, Lee TK, Clayman RV, Landmand J. Precise characterization and three-dimensional reconstruction of the autonomic nerve distribution of the human ureter. *J Urol.* 2017;197:723–9.
 31. Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, Matsuzaki T, Murota T, Kinoshita H, Matsuda T. Efficacy and safety of complete intraureteral stent placement versus conventional stent placement in relieving ureteral stent related symptoms: a randomized, prospective, single blind, multicenter clinical trial. *J Urol.* 2019;202:164–70.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Producción científica del ensayo B: perforación ureteral iatrogénica:

JOURNAL OF ENDOUROLOGY

Journal of Endourology Manuscript Central: <http://mc.manuscriptcentral.com/liebert/end>

IATROGENIC URETERAL INJURY TREATMENT WITH BIODEGRADABLE-ANTIREFLUX HEPARIN COATED URETERAL STENT. ANIMAL MODEL COMPARATIVE STUDY.

Soria F¹, de la Cruz JE¹, Budía A², Cepeda M³, Álvarez S⁴, Serrano A⁵, Sánchez Margallo FM⁶.

Abstract

Objective: The aim is to assess the effectiveness of a biodegradable antireflux ureteral stent with heparin coating in a comparative study (BraidStent[®]-H) in an animal model for the treatment of iatrogenic ureteral perforation.

Material and methods: A total of 24 female pigs were underwent initial endoscopic, nephrosonographic, and contrast fluoroscopy assessment of the urinary tract. Afterward, unilateral iatrogenic perforation in proximal ureter model was performed. Then, were randomly assigned animals to Group-I, in which a double-pigtail stent was placed for 6 weeks, or Group-II, in which a BraidStent[®]-H a biodegradable heparin coating stent, was placed was placed. Follow-up assessments were performed at 1 and 6 weeks and 5 months.

Results: In terms of therapeutic success, complete resolution was observed in 95.8% of Group-I animals and 87.5% in Group-II. No animals in Group-II showed vesicoureteral reflux during the study; statistical significance was observed at one and six weeks versus Group-I. All stents in Group-II degraded without producing obstructive fragments and allowed distal ureteral peristalsis. Heparin coating was not efficient to reduce asymptomatic bacteriuria between groups. Pathologic assessment did not show any significance in the global score, but did in the "fibrosis in muscular layer" parameter, at the ureteral perforation healing area; Group-II showed higher healing quality.

Conclusions: The biodegradable intraureteral BraidStent[®]-H is highly effective for the minimally invasive treatment of ureteral perforation, since it displays controlled and predictable degradation and avoiding the development of vesicoureteral reflux as well as irritation of the bladder trigone. Unfortunately, heparin coating was unsuccessful in avoiding stent-associated bacteriuria.

Key words: biodegradable ureteral stent, iatrogenic ureteral perforation, heparin coated, biofilm, antireflux, morbidity.

¹Endoscopy Department, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain.

²Department of Urology, University Hospital La Fe, Valencia, Spain.

³Urology Department, University Hospital Rio Ortega, Valladolid, Spain.

⁴Department of Urology, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

⁵Department of Urology, University Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

⁶Scientific Director Department, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre, Cáceres, Spain.

Introduction

Iatrogenic ureteral perforation (IUP) is a rare complication that is primarily related to gynaecological, colorectal, or pelvic surgery. However, increased endoscopic procedures at the upper urinary tract have also led to an increase in primary intraoperative complications, such as bleeding, false passage, ureteral perforation, and avulsion.¹ Regardless of its aetiology, the treatment of ureteral perforation depends on perforation size, delays in diagnosis, and the volume of periureteral urinary collection.² For mild and moderate intraoperatively diagnosed ureteral perforations, endourologic techniques can be used, in the most favourable cases ureteral stenting alone.³

Unfortunately, stents are not free from side effects; they affect >88% of patients, with pain affecting approximately 92.2%.⁴ However, ureteral stents for IUP treatment have been proven effective. The main causes of stent-related symptoms are vesicoureteral reflux (VUR) and bladder irritation caused by the distal curl of the stent.⁵ Nevertheless, medicine is far from achieving the ideal ureteral stent. A biodegradable ureteral stent (BUS) has not yet been fully realised in surgical settings; hence, contemporary stents must always be removed.⁶

Therefore, the aim of this comparative study was to assess the effectiveness of a BraidStent[®]-H, a new heparin-coated, biodegradable, anti-reflux ureteral stent for treating IUP. In previous experimental studies BraidStent[®] has shown a controlled, predictable biodegradation rate in the porcine model, but with high asymptomatic bacteriuria rate, up to 41%.⁷ Therefore, we evaluated in this study a heparin coating to reduce bacterial adhesion and improve the characteristics of this BUS in an IUP model⁸.

Materials and methods

Twenty-four healthy female pigs were used in this study. The experimental protocol was approved by the Institutional Ethical Committee for Animal Research (European Commission-specific legislation).

Phase I. Iatrogenic ureteral perforation model and stenting.

Blood and urine samples were collected to assess blood and biochemical parameters and to confirm urine sterility. Bacteriuria was estimated in all study phases by counting colony forming units (CFU/ml) in vesical urine. A positive bacteriuria result was considered when the count was >10⁵ CFU/ml. All study animals were administered prophylactic enrofloxacin on the previous day and two days

after each study phase. Afterwards, ultrasonography was performed to assess the degree of upper collecting system dilatation.⁹ Urothelial alterations at the ureteral orifice and bladder trigone were endoscopically assessed and categorised according to the validated UOScore, i.e., UO₀–UO₃; the higher the score, the greater the urothelial injury.⁷ Simulated voiding cystourethrography (SVCUG) was performed to evaluate VUR at baseline, at one and six weeks, and at a final follow-up of five months.⁷ To perform SVCUG, a Foley catheter was inserted into the urinary bladder and filled. To simulate micturition, the bladder was manually compressed until the pressure reached 50 cm H₂O for 60 s.⁷

Then, excretory urography was implemented to assess upper urinary tract morphology and to evaluate ureteral peristalsis under fluoroscopic control (waves per min). Finally, the internal lumen of the right proximal ureter was measured using retrograde ureteropyelography.

The IUP model. This model was generated after visualising the right ureteropelvic junction. A traumatic tip of the rigid guidewire was introduced through the working channel of the ureteroscope into the ureteral wall. The ureter was perforated, and the ureteroscope was pushed forward (semirigid Karl Storz[®] ureteroscope; 8/9.5 Charr, 43 cm long) until periureteral fat and retroperitoneal space were visualised. Model suitability was assessed by fluoroscopy and retroperitoneal contrast media extravasation. All lesions were classified according to the Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS), which grades ureteral lesions after ureteroscopy.¹⁰

Once the IUP model was generated, animals were randomly divided into two 12-animal groups. In Group-I, a 5Fr polymeric ureteral double pigtail stent was inserted during a six-week period (Universa[®] Soft, 22 cm, Cook[®] Medical). In Group-II, a new self-retaining, anti-reflux, and biodegradable stent (BraidStent[®]-H) was inserted using the transurethral approach by sliding over a guide. BraidStent[®]-H is an intraureteral design: it has a proximal end with a 3 cm pigtail with an internal channel, a 9 cm long central section, a four-thread braided section, 3Fr in diameter, and a distal anchoring system with a rounded edge four-thread basket that is 2 cm long, and it is 36Fr when expanded. Two biodegradable copolymers of different degradation times were also used. This feature allowed the stent to remain in place for 3–6 weeks. The BraidStent[®]-H was designed to avoid passing through the UVJ to prevent bladder trigone irritation and VUR (**Figure 1**). For BraidStent[®]-H, the ureteral healing area must be placed at the central section in order

to avoid alterations due to proximal and distal anchoring systems, as occurs in conventional ureteral stents.

Heparin coating of the BraidStent[®]-H was performed using the dip coating technique. Stents were completely immersed in sodium heparin at a concentration of 5000 UI/ml and dried for 2 h at 60°C. After this, each stent had a homogeneous 70 micron heparin coating. In our *in vitro* studies (heparin enzyme-linked immunosorbent assay) and microscopy studies, we observed that the heparin coating remained for 48–96 h after BraidStent[®]-H urine immersion (Figure 2).

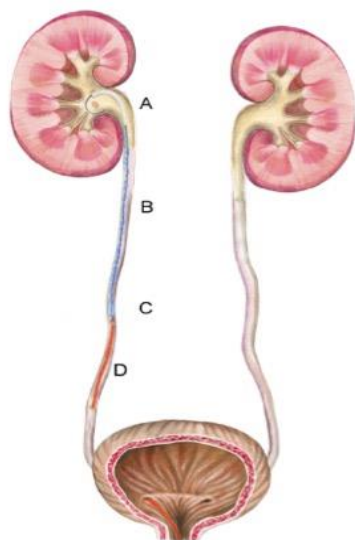


Figure 1. BraidStent[®]-H at the time of retrograde placement. A. Proximal Pigtail end. B. A four-thread braided section. C. distal anchoring system before expanded. D. Pusher with radiopaque mark.

Phase III coincided with the removal of the ureteral stent in Group-I. The same diagnostic techniques used in Phase I were replicated at both follow-up times (Table 1). The assessment of bladder urine by optical microscopy allows for characterisation of BraidStent[®]-H fragments.

Phase IV. End-of-study assessment. The final follow-up was performed at five months and included ultrasonography, cystoscopy, ureteroscopy, and contrast fluoroscopy assessment. The experimental study element was completed by removing the urinary tract *en bloc* for pathological study. Histological slices were generated from the proximal ureter, the ureteral segment where the distal end of BraidStent[®]-H was placed, and ureteral orifices/bladder trigone. A validated healing score was used (0–3); the higher the score the greater the histological damage to the ureteral or bladder wall⁷ (Table 2).

Statistical analysis. To determine the sample size, a hypothesis contrast was performed, and a total of 12 animals per group were obtained (0.05 level of significance and statistical power of 90%). Quantitative variables are expressed as the mean \pm standard deviation, and the normality study of these variables was carried out using the

Shapiro-Wilks test. Variables that fit a normal distribution were compared using the Student's t-test for independent samples, while hypothesis testing between non-parametric variables was performed using the Mann-Whitney U-test. The evolution of quantitative variables throughout the phases of the study was evaluated by means of ANOVA with repeated measurements. Categorical variables are expressed as percentages, and their comparison between groups was made by means of the Chi-square test or the Fisher's exact test. The relationships between the categorical variables of the different phases was analysed using the McNemar test.

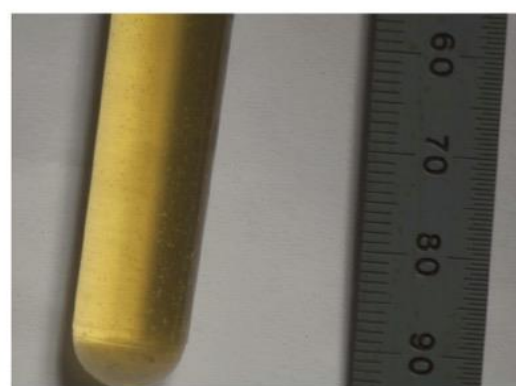


Figure 2. In vitro study in urine to assess heparin release and stent degradation. BraidStent[®]-H small fragments after 6 weeks.

Results

Phase I. None of the animals showed alterations or bacteriuria in the urinary tract. The proximal ureteral perforation model was successfully performed and confirmed by contrast media extravasation in all animals. PULS classification did not reveal any statistical significance between groups, and a PULS degree of 3 was observed in 71% of animals. Accidental perforation of the renal capsule and parenchyma occurred at the lower pole in one animal, with no pyelocaliceal system damage. No complications arose during stent placement in both groups (Table 1).

Phase II. Using ultrasonography, perirenal fluid collection was observed in one animal from Group-I and three from Group-II. Ultrasound-guided percutaneous drainage was performed in one animal from Group II due to a large urinoma. Infected urine was confirmed. A small polypoid non-obstructive ureteral growth was observed in most animals from Group-II at the BraidStent[®]-H distal end when assessed by ureteroscopy. No Group-II stents had commenced macroscopic degradation, and their mechanical properties remained intact. In terms of preserving ureteral peristalsis, suppression of peristalsis was observed in all Group-I animals, and 50% of animals in Group-II kept distal ureter peristalsis, with statistical significance between groups. We also observed significant evolution of macroscopic tissue damage at the ureteral orifice and

bladder trigone between groups, i.e., increased lesions were observed in Group-I.

	GROUPS	BASELINE	1 WEEK	6 WEEKS	5 MONTHS	Significant
Urine pH	G-I	7.0±1.1	7.4±0.8	7.6±0.6	7.2±0.7	
	G-II	7.3±0.1	7.2±0.9	7.5±0.7	7.4±0.8	
Ultrasound Mode B (SFU score) (G ₀ -G ₄)	G-I	G ₀ -12	G ₀ -0 G ₁ -4 G ₂ -6 G ₃ -2	G ₀ -2 G ₁ -5 G ₂ -4 G ₃ -1	G ₀ -11 G ₁ -1	
	G-II	G ₀ -12	G ₀ -1 G ₁ -6 G ₂ -6	G ₀ -1 G ₁ -4 G ₂ -6 G ₃ -1	G ₀ -10 G ₁ -2	
PULS	G-I	PULS ₃ -8 PULS ₄ -4	N.A.	N.A.	N.A.	
	G-II	PULS ₃ -9 PULS ₄ -3	N.A.	N.A.	N.A.	
Proximal ureter (diameter. mm)	G-I	3.9± 0.7	7.0±2.1	10.5±4.3	5.9±1.3	
	G-II	3.8± 0.8	5.5± 1.5	7.7± 2.7	7.6± 2.0	
Bacteriuria (Animals)	G-I	0	3	6	2	
	G-II	0	4	7	2	
Migration	G-I	N.A.	2.proximal	2.proximal	N.A.	
	G-II	N.A.	2.proximal	0	N.A.	
VUR Score	G-I	G ₀ -12	G ₀ -9 G ₁ -3	G ₀ -3 G ₁ -6 G ₂ -3	G ₀ -11 G ₁ -1	*1 weeks-6 weeks
	G-II	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	
Ureteral orifice Score (UOScore)	G-I	UO ₀ -12	UO ₀ -0 UO ₁ -4 UO ₂ -6 UO ₃ -2	UO ₀ -0 UO ₁ -7 UO ₂ -4 UO ₃ -1	UO ₀ -9 UO ₁ -3 UO ₂ -0 UO ₃ -0	* 1-6 weeks
	G-II	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	
Ureteral peristalsis (% animals)	G-I	100	0	16.6	100	* 1-6 weeks
	G-II	100	50	66.6	100	

Table 1. Results summary. (* p< 0.005).

Group/ureteral segment	Urothelial resurfacing	Mural inflammation	Lamina propia fibrosis	Fibrosis muscular layer	Integrity of muscular layer	Serosal alterations	0-3
Group-I-Upper ureter	0.85	0.17	0	1.50**	1.00	0	0.58±0.56
Group-II-Upper ureter	1.08	0.58	0.08	0.75**	1.08	0	0.59±0.43
Group-I-UVJ	2.17	1.25*	1.17*	1.67*	1.17	0	1.23±0.65*
Group-II-UVJ	1.02	0.5*	0.42*	0.58*	0.58	0	0.51±0.29*

Table 2. Histological score. (* (UVJ) and ** (Upper ureter) p<0.05).

Phase III. Urothelial growth related to the distal end of the BraidStent[®]-H disappeared in all animals. Perirenal extravasation was not present in either group, and the large urinoma was completely resorbed. We observed no BraidStent[®]-H debris at the ureteral level; although, multiple stent degradation non-obstructive small fragments were observed in the bladder, leading to cloudy urine. BUS fragments were assessed by optical microscopy. Asymptomatic bacteriuria rates between groups were not statistically significant; however, there was significance versus the previous phase within each group (Table 1).

Phase IV. The final follow-up revealed a statistical significance between groups in terms of the internal ureteral diameter at the IUP area versus basal data, thus proving a

suitable healing scar contracture. All study animals recovered peristalsis throughout the ureter. Periureteral fibrosis was observed in two animals from Group-II and one from Group-I. This fibrosis fixed the proximal ureter at the retroperitoneal area where the IUP model was performed. The PULS degree and periureteral fibrosis appeared as independent variables, and we observed no relationship between PULS values and periureteral fibrosis. Significant differences in "muscular layer fibrosis" parameters were observed between groups after pathological assessment of the proximal ureteral wall. Group-I showed greater tissue damage in this area. At the bladder trigone, we observed significant differences in urothelial wall inflammation, lamina propria fibrosis, and muscular layer fibrosis, with Group-I showing the greater damage (Table 2). No

BraidStent®-H fragments were embedded in the ureteral wall or in the retroperitoneum, or granulomas associated with foreign bodies were in Group-II.

Finally, the success rate of each group was estimated after assessment of nephrosonographic recovery, proximal ureteral internal diameter, urinoma, and retroperitoneal fibrosis absence. These success rates were 95.8% and 87.5% for Groups-I and II, respectively, with no significance. Also, we observed no statistical significance between the PULS degree and the success of the technique or between the success and periureteral fibrosis at the end of the study.

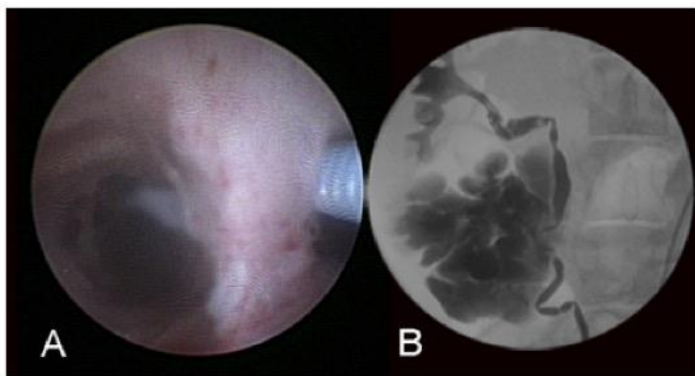


Figure 3. A. Iatrogenic Ureteral perforation. Ureteroscopic view. B. Retroperitoneal contrast media extravasation assessed by fluoroscopy.

Discussion

Ureteral perforation with traumatic or non-traumatic aetiology is a rare lesion, but it is a severe complication, especially if diagnosis is delayed.¹¹ Ureteroscopy is one of the most common causes of iatrogenic ureteric trauma and is mainly associated with lithiasis treatment. Currently, ureteral perforation rate is 1.05%, according to a recent CROES study.¹² EAU urological trauma guidelines recommend immediate stent placement or urinary diversion for partial perforations.¹³ Ureteral stenting with or without dilatation is also a good option for intraoperatively non-diagnosed ureteral lesions.¹³ The ideal stenting duration is not known; however, Schoenthaler et al. established a range of 2–4 weeks and 3–6 weeks, respectively, whether the ureteral transection was larger or smaller than 50% of the ureter circumference.¹⁰ Traxer et al. recommended that stents remain *in situ* for 3–6 weeks to ensure healing of the ureteral wall.¹⁴

Unfortunately, ureteral stents are not free of complications and they are associated with the loss of quality of life in a high percentage of patients.⁴ An obvious improvement in the present double-J ureteral stent design should be to reduce patient morbidity and to include biodegradation capability. BUS not only avoids a second removal surgery, thus reducing health costs, but it also

prevents forgotten stent syndrome.¹⁵ In this study, we assessed BraidStent®-H in our animal iatrogenic ureteral model. Apart from being biodegradable, this new design avoids morbidity traits associated with current ureteral stents, VUR, and stents in bladder trigone since the design is strictly intraureteral.⁵ Our study confirmed statistically significant differences in macroscopic damage at bladder trigone and VUR between groups. Furthermore, pathological assessment of UVJ-bladder trigone wall thickness revealed significant differences between groups; Group-I showed greater damage. Two recent clinical studies assessing intraureteral stents showed they were associated with less pain and discomfort in patients when compared to standard stents. Thus, strictly intraureteral BraidStent®-H may show the same qualities in patients.^{16,17}

The BUS assessed was as effective as current ureteral stents for treating early diagnosed ureteral perforation. In three animals of Group-II, we found the appearance of urinoma, versus a single animal in Group-I. This potential weakness in efficacy between both groups is reflected in the overall success rate, which was 95.8% and 87.5% for Groups-I and II, respectively, without statistical significance.

BraidStent®-H did not show evidence of any differences throughout the study versus the conventional ureteral stent regarding the dilatation degree of the upper urinary tract or the dilatation ability of the ureteral lumen at the iatrogenic area in the long term, after ureteral wall healing. Both groups show a significant increase in proximal ureteral internal diameter due to ureteral remodelling healing caused to healing by second intention and the intubation effect by means of ureteral stents. However, we observed significance when assessing "*muscular layer fibrosis*"; although, there was no significance in proximal ureter histological global scores between groups. This meant a reduced healing quality of muscular layers in Group I. We also observed statistical significance regarding maintaining peristalsis in the distal ureter between one and six weeks: 50–66.6% of animals in Group-II maintained peristalsis when compared with 0–16.6% animals in Group-I. Maintaining distal ureteral peristalsis reduces ureteral spasm, which is related to pain and is one of the causes of alpha 1-adrenoreceptor antagonist administration in stented patients.^{18,19} Therefore, while awaiting future clinical studies, this leads us to believe that the use of these drugs could be avoided with strictly intraureteral stents such as BraidStent®. Since this stent design allows distal ureteral peristalsis and has no lower urinary tract symptoms associated with the bladder end of the stent, it makes relaxation of the ureteral and bladder trigone smooth muscle unnecessary.

On the other hand, the BraidStent®-H design ensures controlled and predictable biodegradation. This was

due to two characteristics: its braided compositional design and the polymer/copolymer combination with different degradation rates. This design generated non-obstructive fragments, and it maintained its internal scaffolding until polymer hydrolysis, with the slowest degradation rate. These characteristics facilitated longer stenting times when compared to other BUS experimental studies.²⁰ Equally, BraidStent®-H also avoided large fragment dispersal, such as those observed by Jin et al. in their assessment of new gradient BUS.²¹

Heparin has been used for ureteral stent coating and the prevention of bacterial adhesion and encrustation, with encouraging results.^{8,22} Therefore, we coated the BraidStent® since it showed high asymptomatic bacteriuria rates in a previous study.⁷ However, like other authors, we did not observe a significant reduction in urine contamination.²³ BraidStent®-H is designed so that heparin disappears in the urine in the first 48–96h; therefore, it does not affect stent degradation rates since heparin reduces the stent bacterial contamination that sometimes occurs due to bacteria entering at the time of ureteral placement by transurethral routes.²⁴ Nevertheless, the results were unsatisfactory since asymptomatic bacteriuria values of >30% rarely appear in contemporary clinical studies.^{24,25} To understand these results, when evaluating any BUS, expelled stent fragments carry biofilm matrix on their surface. Consequently, the breakdown of the biofilm matrix allows the release of planktonic bacteria in urine which potentially providing a source of increased bacteriuria in the laboratory.

Our study was limited by the use of an animal model, and, equally, it was not possible to gain insights into

patient quality of life. In addition, instead of voiding cystourethrography SVCUG was used to assess VUR. We cannot rule out that the non-obstructive urothelial hyperplasia growth appearing at the BraidStent®-H distal end 1 week after placement and disappearing at 6 weeks caused acute renal colic between those two follow-ups. Similarly, it is difficult to state whether pH changes or ingested liquid quantities could modify BraidStent®-H degradation rates since the animals followed a controlled diet. One clear limitation of this stent design is that it is not suitable for lower ureter injuries.

Conclusions

The biodegradable intraureteral BraidStent®-H is highly effective for the minimally invasive treatment of ureteral perforation, since it displays controlled and predictable degradation and avoiding the development of vesicoureteral reflux as well as irritation of the bladder trigone. Unfortunately, heparin coating was unsuccessful in avoiding stent-associated bacteriuria.

Acknowledgments.

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the projects “PI13/02417” and “PI16/ 01707” (Co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”). Special gratefulness to Fernanda Carrizosa for her generous support during the performance of this manuscript and Paula Martín Rodríguez and María Pérez Vela for the BraidStent® illustrations.

References

1. 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;28:131-139.
2. Georgescu D, Muțescu R, Geavlete B, Geavlete P. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management. *Chirurgia (Bucur).* 2014;109:369-374.
3. Engel O, Rink M, Fisch M. Management of iatrogenic ureteral injury and techniques for ureteral reconstruction. *Curr Opin Urol.* 2015;25:331-335.
4. Bosio A, Alessandria E, Dalmaso E, et al. How bothersome double-J ureteral stents are after semirigid and flexible ureteroscopy: a prospective single-institution observational study. *World J Urol.* 2019;37:201-207.
5. Fischer KM, Louie M, Mucksavage P. Ureteral Stent Discomfort and Its Management. *Curr Urol Rep.* 2018;19:64.
6. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ, Regan JD, Hood CG, Kavanagh PV. Complications of ureteral stent placement. *Radiographics.* 2002;22:1005-1022.
7. Soria F, de la Cruz JE, Budia A, et al. Experimental Assessment of New Generation of Ureteral Stents: Biodegradable and Antireflux Properties. *J Endourol.* 2020;34:359-365.
8. Cauda F, Cauda V, Fiori C, Onida B, Garrone E. Heparin coating on ureteral Double J stents prevents encrustations: an in vivo case study. *J Endourol.* 2008;22:465-472.
9. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23:478-480.
10. Schoenthaler M, Wilhelm K, Kuehhas FE, et al. Postureteroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale—evaluation in 435 ureteroscopic patients. *J Endourol.* 2012;26:1425-1430.
11. Cornu JN, Herrmann T, Traxer O, Matlaga B. Prevention and management following complications from endourology procedures. *Eur Urol Focus.* 2016;2:49-59.
12. Somani BK, Giusti G, Sun Y, et al. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol.* 2017;35:675-681.

13. Kitrey ND, Djakovic N, Hallscheidt P, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis, et al. EAU Guidelines on Urological Trauma 2020. In: European Association of Urology Guidelines 2020 Edition [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association Urology Guidelines Office; 2020.
14. Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol*. 2013;189:580-584.
15. Zahran MH, Harraz AM, Taha DE, El-Nahas AR, Elshal A, Shokeir AA. Studying the morbidity and Renal function outcome of missed internal ureteral stents: A Matched pair analysis. *J Endourol*. 2015;29:1070-1075.
16. Vogt B. A New customized ureteral stent with nonrefluxing silicone End-piece to alleviate stent-related symptoms in malignant diseases. *Urology*. 2020;137:45-49.
17. Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, et al. Efficacy and safety of complete intraureteral stent placement versus conventional stent placement in relieving ureteral stent related symptoms: A randomized, prospective, single blind, multicenter clinical trial. *J Urol*. 2019;202:164-170.
18. Koprowski C, Kim C, Modi PK, Elsamra SE. Ureteral stent-associated pain: A Review. *J Endourol*. 2016;30:744-753.
19. Lange D, Bidnur S, Hoag N, Chew BH. Ureteral stent-associated complications- where we are and where we are going. *Nat Rev Urol*. 2015;12:17-25.
20. Barros AA, Oliveira C, Ribeiro AJ, et al. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent. *World J Urol*. 2018;36:277-283.
21. Jin L, Yao L, Zhou Y, Dai G, Zhang W, Xue B. Investigation of a novel gradient degradable ureteral stent in a beagle dog model. *J Biomater Appl*. 2018;33:466-473.
22. Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM. Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin. *J Urol* 1987; 138:423-6.
23. Lange D, Elwood CN, Choi K, et al. Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties. *J Urol*. 2009; 182:1194-200.
24. Zhang JM, Liu J, Wang K, et al. Observations of bacterial biofilm on ureteral stent and studies on the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance. *Urol Int*. 2018; 101:320-326.
25. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, et al. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol* 2004. 18:891-896.

Abbreviations Used

BUS-Biodegradable ureteral stent.
 CFU-Colony forming unit
 SVCUG-Simulated voiding cystourethrography.
 UOScore-Ureteral orifice score.
 UVJ-Ureterovesical junction.
 VUR-Vesicoureteral reflux.
 RIRS- Retrograde Intrarenal Surgery.
 CROES- Clinical Research Office of the Endourological Society.
 PULS- Post-Ureteroscopic Lesion Scale.

Address correspondence to:

Federico Soria, PhD
 Endoscopy Department
 Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre
 Carretera N-521, Km. 41.8
 Cáceres C.P. 10071
 Spain
 E-mail: fsoria@ccmijesususon.com

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

Funding Information

This study/study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the projects "PI13/02417" and "PI16/01707" (Co-funded by European Regional Development Fund "A way to make Europe").

ORIGINAL ARTICLE

Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model.

Federico Soria¹, Julia E. de la Cruz¹, Tomás Fernández², Alberto Budia³, Alvaro Serrano⁴, Francisco M. Sánchez- Margallo⁵.

1. Endoscopy Department, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre Foundation (Cáceres-Spain).
2. Urology Department, University Hospital Morales Meseguer (Murcia, Spain).
3. Urology Department, University Hospital La Fe (Valencia, Spain).
4. Urology Department, University Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain).
5. Scientific Director, Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre (Cáceres-Spain).

(I) Conception and design: F. Soria; (II) Administrative support: F. Soria; (III) Provision of study materials or patients: F. Soria, J.E. de La Cruz; (IV) Collection and assembly of data: F. Soria, J.E. de La Cruz; (V) Data analysis and interpretation: F. Soria, J.E. de La Cruz, T. Fernández, A. Budia, A. Serrano; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

(II)

Corresponding author: Dr. Federico Soria. Endoscopy coordinator. Jesus Usón Minimally Invasive Surgery Centre Foundation. Carretera N-521, Km. 41.8. C.P.10071. Cáceres (Spain). e-mail:fsoria@ccmijesususon.com

Background. We assessed an antireflux biodegradable heparin-coated ureteral stent (BraidStent[®]-H) in an animal model comparative study after endoscopic treatment of ureteral strictures.

Methods. A total of 24 female pigs underwent initial endoscopic, nephrosonographic, and contrast fluoroscopy assessment of the urinary tract. Afterward, unilateral laparoscopic ureteral stricture model was performed. Three weeks later, the animals underwent laser endoureterotomy and were randomly assigned to Group-I, in which a double-pigtail stent was placed for 6 weeks, or Group-II, in which a BraidStent[®]-H was placed. Follow-up was carried out by ultrasonography, contrast fluoroscopy, ureteroscopy, urinalysis and bacteriuria assessment at 3, 6, 12 and 5 months. Finally, a pathological study of the urinary system was performed.

Results. There were no animals in Group-II with vesicoureteral reflux, with significance at 6 weeks with Group-I. Distal ureteral peristalsis was maintained in 50-75% in Group-II at 1-6 weeks. The 91.7% of stents in Group-II were degraded between 3-6 weeks, without obstructive fragments. Bacteriuria in Group II was 33.3-50% at 3 and 6 weeks. The global success rate by groups was 91.6% and 87.5% in groups I and II, respectively, with no statistical significance.

Conclusions. BraidStent[®]-H has been shown to be as efficacious as current ureteral stents in the treatment of benign ureteral strictures following laser endoureterotomy. In addition, it reduces the morbidity associated with current stents and has a homogeneous and predictable degradation rate of about 6 weeks, with no obstructive fragments. Future studies are required to improve the antibacterial coating to reduce BraidStent[®]-H contamination in view of the results obtained with the heparin coating.

Key words: biodegradable ureteral stent; ureteral stricture; heparin coated; endoureterotomy; ureteral sent.

Submitted Jan 10, 2021. Accepted for publication March 03, 2021.

Introduction

The management of ureteral strictures (US) still represents a great therapeutic challenge today (1). Open or laparoscopic surgery remains the gold standard for the treatment of US, especially in severe cases and long strictures (2,3). However, due to the extensive introduction of endourologic techniques, laser endoureterotomy has proven to be the treatment of choice in well-selected patients with benign and short US, principally because it is associated with excellent tissue cutting and clotting ability, low cost, by reducing the need for hospital stay, low morbidity, and favourable results, and because it is a safe treatment (1,3,4).

There is broad consensus on the necessity for placement of a post-endoureterotomy ureteral stent (1,3). Even so, some research groups have recently evaluated biodegradable ureteral stents (BUS), because of the high morbidity associated with ureteral stents. Over 80% of patients experienced stent related pain affecting daily activities, 32% reported sexual dysfunction, and 58% showed reduced work capacity, as well as the necessity of retrieval them (5-8). BraidStent® is a BUS which has previously demonstrated great ability to degrade in the urinary tract in a controlled and predictable fashion in animal model. However, this new stent has been related to a high rate of bacterial contamination, with values up to 50% of affected study subjects (8).

Therefore, the aim of this animal model comparative study is to assess the efficacy of the new BraidStent-H® after laser endoureterotomy for the treatment of benign and intrinsic USs. This ureteral stent has a heparin coating, as this glycosaminoglycan has previously proven its ability to avoid bacterial adhesion to ureteral stents (9,10). Moreover, the new design is a strictly intraureteral stent; its purpose is to obviate the main causes of morbidity associated with current ureteral stents, i.e., vesicoureteral reflux (VUR) and lower urinary tract symptoms (LUTS), related to the vesical end of the stents (11). We present the following article in accordance with the ARRIVE reporting checklist.

Methods

Twenty-four healthy female pigs (Large White spp) were used in this study. Pigs were housed in individual housing. The porcine model is used in translational studies focused on endourology because of its anatomical, physiological and histological similarities to humans (7). Experiments were performed under a project license (NO.: 003/13) granted by Jesus Usón Minimally Invasive Surgery Centre's Ethical Committee for Animal Research, in compliance with The Institutional Animal Care and Use Committee European Union (Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes).

Ureteral stricture animal model. Endoureterotomy and stenting. After endotracheal intubation and general anesthesia with Isoflurane, a hematologic, blood biochemistry, urinalysis and bacteriuria analysis were performed. Bacteriuria was considered positive when the urine was $>10^5$ CFU/mL. All study animals were administered a prophylactic antibiotic treatment on the day before and two days after each study phase (Enrofloxacin IM, 2 mg/Kg q 24h). Buprenorphine IM (0.01 mg/Kg q 12h) and Ketorolac IM (1 mg/Kg q 12h) were used as analgesia after surgery.

Next, a nephrosonographic study was performed; this makes it possible to assess and grade pyelocalyceal dilatation, according to SFU (Society for Fetal Urology) classification (12). Later on, assessment and cystoscopic classification of the urothelium at the ureteral orifice and bladder trigone were performed by means of the validated "UOScore" (UO₀ to UO₃, the higher the score, the greater the injury) (8). Simulated voiding cystourethrography (SVCUG) was carried out to evaluate VUR at baseline, at 3, 6, and 12 weeks after ureteral stenting, as well as a final follow-up at 5 months (8). Excretory urography was performed to assess upper urinary tract morphology and to measure ureteral peristalsis (waves/min). Finally, retrograde ureteropyelography, which permits internal ureteral diameter measurement using digital fluoroscopy software.

The proximal ureter was partially closed by means of a short-term biodegradable ligature in the same surgical procedure and through laparoscopy approach, achieving the unilateral ureteral stricture

model (8,13). Three weeks later, the US was diagnosed, followed by its treatment by Holmium laser retrograde endoureterotomy (1.2 J/pulse-10 Hz).

Then, the 24 study animals underwent simple randomization divided into two homogeneous groups, depending on the ureteral stent. A 5Fr polymeric ureteral double pigtail stent was placed in Group-I (Control group) for a 6-week period (Universa® Soft, 22 cm, Cook® Medical). A new antireflux, biodegradable and heparin covered stent (BraidStent®-H) was placed in a retrograde fashion in Group-II by sliding over a guidewire. BraidStent®-H is a strictly intraureteral stent designed as follows: a pigtail proximal end; a 9-cm-long central section with a four-thread braided section, 3Fr in diameter; and finally, a distal ureteral anchoring system with a rounded-edge four-thread basket that measures 2 cm in length; 36Fr when expanded. Two biocompatible and biodegradable copolymers with different degradation rates were used: co-polymer A, slow rate and polymer B fast degradation rate. This feature allows the stent to remain in place for about 6 weeks. The BraidStent®-H was designed to avoid passing through the ureterovesical junction (UVJ) to prevent bladder trigone irritation and VUR. (Figure 1). The heparin coating of the BraidStent®-H was carried out using the dip coating technique (14). The stents were completely immersed in sodium heparin with a concentration of 5000 UI/mL and then dried in an oven at 60°C for two hours. After this process, each BraidStent®-H had 233 mg (72 µm) of heparin coating. In our previous *in vitro* studies, we were able to determine the release over time of heparin by the BraidStent®-H. To this end, fifteen BraidStent®-H were incubated in artificial urine, at 37°C and 60 rpm orbital agitation. The BraidStent®-H were coated with a layer of 72 µm of sodium heparin 5000 UI/mL. Urine sampling and exchanges were performed in the follow-ups at 0, 3, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours. The presence and concentration of heparin were analysed by means of an ELISA kit: Human Heparin Sodium (HS) ELISA kit MBS3802043 MyBioSource®. The results regarding the average concentrations at the different follow-ups are shown in the Figure 2.

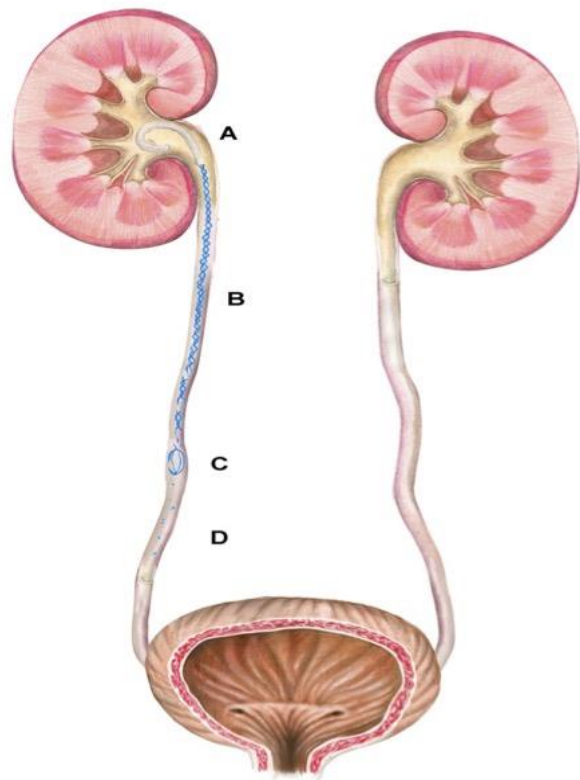


Figure 1. Illustration of the BraidStent®-H in upper urinary tract. A. proximal pigtail. B. Central section with a four-thread braided section. C. Distal anchoring system with a rounded-edge four-thread basket. D. Small degradation fragments.

The heparin coating of the BraidStent®-H starts its release at the beginning of the contact with the urine and is released mainly in the first 72 hours.

Follow-ups were done at 3, 6, and 12 weeks, using the previously described diagnostic procedures. In order to closely assess the degradation rate, the size of degradation fragments and the loss of mechanical properties of the BraidStent®-H, intermediate follow-ups at 4 and 5 weeks by ureteroscopy and contrast fluoroscopy were carried out exclusively in Group-II. Ureteroscopic evaluation was carried out by intermittent irrigation with normal saline solution through the Cook® Medical irrigation system. (Table 1).

End-study evaluation. Imaging and pathological assessment. The final follow-up was performed at 5 months by means of ultrasonography, cystoscopy, ureteroscopy, and contrast fluoroscopy. The experimental study was finished by removing the

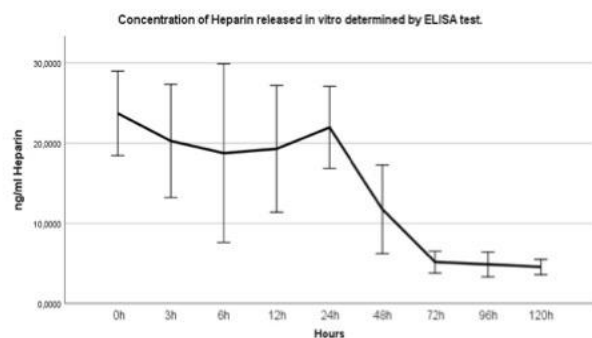


Figure 2. Concentration of heparin released *in vitro* determined by ELISA test.

urinary tract *en bloc* for pathological study. Histological slices were obtained from endoureterotomy site, ureteral segment where distal end of BraidStent®-H was placed, and ureteral orifices/bladder trigone. A validated healing score was used; 0–3; the higher the score the greater the histological damage to the ureteral or bladder wall (Table 2) (8,13).

Global success rate was strictly defined as the following: relief of signs and ultrasound and fluoroscopic resolution of US and obstructive uropathy at the end of the study.

Statistical analysis. To determine the sample size, a hypothesis contrast was implemented (the means were compared); a total of twelve animals per group were obtained (0.05 level of significance; 90% statistical power). Quantitative variables are expressed as mean±standard deviation, and the normality study of these variables is carried out using the Shapiro-Wilks test. Variables that fit a normal distribution are compared using the Student T-test for independent samples, while hypothesis testing between non-parametric variables is performed using the Mann-Whitney U-test. The evolution of quantitative variables throughout the phases of the study is evaluated by means of the ANOVA with repeated measurements. Categorical variables are expressed as percentages and their comparison between groups is made by means of the Chi-square test or the Fisher exact test. The relationship of the categorical variables between phases is analysed using the McNemar test.

Results

None of the study animals showed morphologic abnormalities in the urinary tract, VUR, or asymptomatic bacteriuria at baseline study. No significant alterations in urinary pH were found throughout the different phases of the study (Table 1). Three weeks after creation of the obstructive uropathy model, all the animals revealed US on ultrasonographic and fluoroscopic examination. All strictures treated were ≤10 mm in length. Laser endoureterotomy was performed without complications in all animals until periureteral fat was visualised, and the procedure was checked by extravasation of contrast medium. No complications occurred during stent placement in any of the groups (Table 1).

3-week follow-up. We found a small retroperitoneal urine collection under ultrasound assessment in one animal per group; these were not treated. No extravasation of contrast medium was revealed by retrograde ureteropyelography in any of the cases. All subjects in Group-II showed non-obstructive urothelial hyperplastic growth where the BraidStent®-H distal tip was placed. None of the BUS showed macroscopic degradation signs. An asymptomatic bacteriuria rate of 25% and 33.3% was found in Groups I and II, respectively, with no statistical significance. Significance was actually found in the assessment of distal ureteral peristalsis, since up to 50% of animals in Group-II maintained it, whereas no animals in Group-I. (Figure 3).

4 and 5- week follow-ups. Follow-up at 4 weeks through ureteroscopy and fluoroscopy showed that polymer-B had started to degrade, whereas copolymer-A was intact. The ureter remained straight and dilated. No polymer-B was demonstrated in the structure of 83% of BUS at 5 weeks. Copolymer-A had only started fragmentation of the distal anti-migration system in 58% of stents; this system is exclusively designed by this copolymer-A. BraidStent®-H retained its integrity and structure despite the absence of polymer-B. No obstructive degradation fragments were observed at the ureteral level at any of the follow-ups, although vesical urine was cloudy and contained tiny suspended fragments. (Figure 4 and 5).

	Group	Baseline	3 week	6weeks	12 weeks	5 months	Significant between groups
Weight (kg)	G-I	37.7± 6.6	43.7± 5.1	54.7± 12.1	66.1±9.1	75.6±10.1	
	G-II	38.0± 4.5	41.9± 4.1	52.9± 4.8	63.9±8.4	78.3±8.8	
Ultrasound Mode B (SFU score) (G ₀ -G ₄)	G-I	G ₀ -12	G ₀ -0** G ₁ -1 G ₂ -5 G ₃ -2	G ₀ -2 G ₁ -1 G ₂ -8 G ₃ -1	G ₀ -3** G ₁ -7 G ₂ -1	G ₀ -10 G ₁ -1 G ₂ -1	** Missing dates
	G-II	G ₀ -12	G ₀ -0 G ₁ -4 G ₂ -6 G ₃ -2	G ₀ -2 G ₁ -5 G ₂ -4 G ₃ -1	G ₀ -5 G ₁ -7	G ₀ -10 G ₁ -2	
Proximal ureter (diameter. mm)	G-I	8± 0.8	9.1±1.4	9.8±1.5	7.4±1.1	6.6±2.6	
	G-II	3± 0.9	7.0± 3.7	7.1± 4.1	5.6± 2.4	6.4± 2.1	
Bacteriuria (% Animals)	G-I	0	25	33.3	18.1	0	
	G-II	0	33.3	50	8.3	0	
Stent migration (% Animals)	G-I	N.A.	16.6	16.6	N.A.	N.A.	
	G-II	N.A.	25	0	N.A.	N.A.	
VUR Score	G-I	G ₀ -12	G ₀ -6 G ₁ -6	G ₀ -3 G ₁ -7 G ₂ -2	G ₀ -12	G ₀ -12	*6 weeks
	G-II	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	G ₀ -12	
Ureteral orifice Score (UOScore)	G-I	UO ₀ -12	UO ₀ -1 UO ₁ -5 UO ₂ -4 UO ₃ -2	UO ₀ -0 UO ₁ -2 UO ₂ -8 UO ₃ -2	UO ₀ -0 UO ₁ -5 UO ₂ -6 UO ₃ -1	UO ₀ -10 UO ₁ -2	* 3-6-12 weeks
	G-II	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	UO ₀ -12	
Ureteral peristalsis (% animals)	G-I	100	0	8.3	100	100	* 3 and 6 weeks
	G-II	100	50	75	100	100	
pH	G-I	7.0± 1.1	7.4± 0.8	7.6± 0.6	7.3± 0.6	7.2± 0.7	
	G-II	6.8± 0.7	7.1± 0.4	7.3± 0.4	7.2± 0.5	7.0± 0.5	

Table 1. Results summary. (* p< 0.005). N.A.-Not applicable.

Group/ureteral segment	Urothelial resurfacing	Mural inflammation	Lamina propria fibrosis	Fibrosis muscular layer	Integrity of muscular layer	Serosal alterations	0-3 Overall Score
Group-I-Endoureterotomy site	1.41	1.16	1.58*	1.75	1.66	0.91*	1.41±0.27 [†]
Group-II-Endoureterotomy site	1.16	0.66	0.41	1.58	1.50	0.08	0.89±0.55
Group-I-UVJ	1.75**	1.41**	1.08**	1.08	0.83	0.16	1.05±0.49 [‡]
Group-II-UVJ	0.91	0.58	0.16	0.66	0.75	0.08	0.52±0.30

Table 2. Histological score. *Endoureterotomy site, **UVJ, [†]Overall Score Endoureterotomy site and [‡]Overall Score- UVJ. (p<0.05).

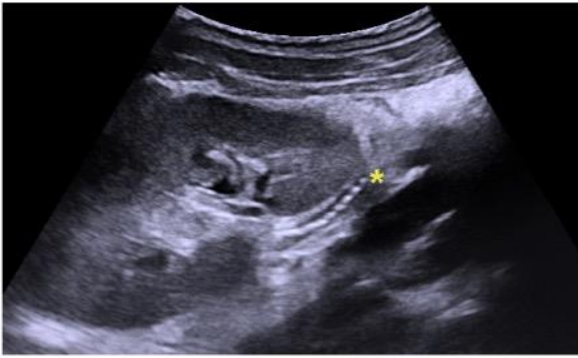


Figure 3. Stent assessment under ultrasound control (3 weeks). *-BraidStent®-H.

6-week follow-up. The 91.7% of the BraidStent®-H were completely degraded. Multiple small BUS hydrated fragments were found in the bladder; these could be easily aspirated through the ureteroscope working channel (<6Fr). Bacteriuria did not show any between-group significance, but Group-II revealed a worrisome 50% rate. Statistical significance was observed with respect to the percentage of animals with ureteral peristalsis, the urothelial damage assessed by cystoscopy at the ureteral orifice, and the VUR presence between groups, with worse results in Group-I. In Group-II, 75% of the animals showed distal ureteral peristalsis versus just 8.3% in Group-I. There was no longer evidence of urothelial hyperplastic reaction in the Group-II animals, which showed it at the previous follow-up. (Figure 6 and 7).

12-week follow-up. There was no trace of the only BraidStent®-H which had not degraded during the first six weeks. None of the study animals showed VUR and all of them recovered ureteral peristalsis.

Final follow-up. Almost all parameters assessed during the study returned to their baseline values, except for the internal ureteral diameter in both groups. This was significant versus the baseline study, since the ureteral lumen was larger by the end of the study, as a consequence of the remodelling of the ureteral wall caused by endoureterotomy and further stenting. However, it may also be due to the fact that the animals continue to grow and increase in weight throughout the study (Table 1) (Figure 8). Retroperitoneal fibrosis was found during necropsy in 5 animals from each group at the endoureterotomy area, partially fixing the ureter to the psoas muscle. Among those 10 animals were the two which showed

the small urine collection at 3 weeks. Both animals were considered as treatment failure at the end of the study. No significance was observed in the success rate in relation to the retroperitoneal fibrosis values; therefore, retroperitoneal fibrosis did not impact therapeutic success. Global success rate by groups was 91.6% and 87.5% in Groups-I and II, respectively, with no statistical significance.



Figure 4. Ureteroscopic view of the non-obstructing BraidStent®-H fragments at 5 weeks.

The pathological study of ureteral wall at the endoureterotomy area showed between-group statistical significance in the “lamina propria fibrosis” and “serosal alterations” parameters. Significance was also found at UVJ/bladder trigone area for the “urothelial resurfacing,” “mural inflammation,” and “lamina propria fibrosis” study parameters. Finally, statistical significance was observed when comparing the “histological overall score” in both study domains, with moderate changes in Group-I and mild changes in Group-II. This corresponds to greater tissue damage and worse healing in Group-I. (Table 2).

Discussion

Treatment of US focuses on preservation of renal function and symptom control, as well as minimising morbidity (1). Laser endoureterotomy has been recommended in the last two decades as a first-choice technique for well-selected patients, mainly for benign ureteral stricture <2 cm in length, non-ischemic, with brief stricture duration, proper renal function, and localized at the ureter ends (1,4). The present success rate associated with laser endoureterotomy varies from 52.6 to 85% (15,16).

The use of ureteral stents after endoureterotomy is a constant in all clinical series (15,16). Ureteral stents ensure adequate second-intention healing of the ureter after incision, reduce urinary extravasation, and allow urinary drainage of pyelocalyceal system (17,18). However, current ureteral stents are associated with high morbidity and an important decrease in patients' quality of life (11). For this reason, BraidStent®-H has been assessed in this study, as well as with the purpose of evaluating its use in the treatment of benign ureteral stricture. This stent stands out because it is a BUS with heparin coating to reduce bacterial adhesion and biofilm formation on its surface.



Figure 5. Non-obstructing urothelial hyperplasia. Distal anchoring system location.

The comparative study has demonstrated that BraidStent®-H is as efficacious as current ureteral stents to ensure well-sealed healing of the incised ureter. It did not show any differences in the ability to drain the pyelocalyceal system. It is important to highlight that due to the design of the BraidStent®-H, treatment of ureteral strictures in the two cm above the ureteral orifice are not indicated. Since it is an intraureteral stent to avoid VUR and stent material in the urinary bladder, it must always be 2 cm above the ureteral orifice. In addition, similar ureteral lumen dilatation at the endoureterotomy area was reached in both groups at 5 months. The BUS significantly reduced the side effects of current stents during the six stenting weeks, since it did not exhibit VUR or caused irritant effects in the bladder. BraidStent®-H made it possible to preserve distal ureteral peristalsis in 50% to 75% of the animals at 3-6 weeks, respectively, with statistical significance, since it is

designed to remain always strictly in the ureter, leaving some centimetres in the distal ureter free. Maintenance of ureteral peristalsis could be related to the improvement in patients' quality of life, because it has recently been demonstrated that the greatest nerve density in the human ureter is located distally (19). This finding, along with the fact that peristalsis can reduce ureteral spasm, directly related to acute pain episodes, and one of the causes for the use of alpha-blockers, which are also prescribed for LUTS treatment, could lead us to believe that the use of intraureteral stents which do not interfere with the distal ureter would avoid the need for alpha-blockers and antimuscarinics (20). Nevertheless, a series of clinical studies will be necessary to evaluate this hypothesis.

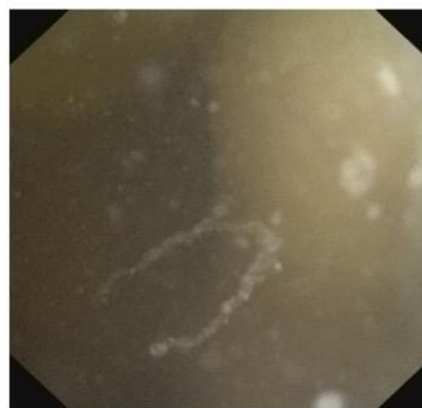


Figure 6. Cystoscopic view of the floating tiny non-obstructing BraidStent®-H fragments at 6 weeks.

Two clinical studies on intraureteral stents have showed their ability to reduce pain, in comparison with conventional stents (21,22). By contrast with BraidStent®-H, these stents impinge upon the UVJ since, as they are not biodegradable, they need a short vesical segment to be removed cystoscopically. BraidStent®-H will probably have similar effects in patients, as it is strictly intraureteral and allows juxtavesical ureteral peristalsis. Furthermore, the blind pathological study between the two experimental groups showed that there was significantly better ureteral healing of endoureterotomy in Group-II. The reasons could explain this difference are mainly: the stenting time although both stents remain in place for 6 weeks, the

BraidStent®-H is undergoing continuous degradation, which is more evident during the fourth and sixth weeks, decreasing its effect on the incised ureteral wall compared to the standard ureteral stent. This should result in less friction with the ureteral wall, triggering less oedema and less compressive effect on ureteral second intention-healing area. Also, as the BraidStent®-H does not show any VUR, this should favour ureteral healing, unlike the standard ureteral stent group. This corroborates the results of previous studies that supported that it is not necessary to intubate the entire length of the ureter to allow ureteral healing and proper drainage of the urinary tract (8,13).



Figure 7. SVCUG. VUR Assessment in Group-I (6 weeks). *-Catheter to control intravesical pressure. ** -Double pigtail ureteral stent. ***-Urine bladder.

The fact that it is not necessary to remove BUS is not their only advantage; rather, they also avoid the "forgotten stent syndrome" and reduce medical costs associated with ureteral stents. Attempts have been made in recent years to obtain a BUS with clinical applications, but the first of these, unfortunately, showed problems with biocompatibility, degradation rate, and presence of obstructive fragments (23,24). The most recent animal model studies have revealed a decrease in the appearance of obstructive fragments and adequate biocompatibility (6,7,25). However, BUS still show poor control of degradation rate, because their degradation in the animal model is too fast or because they feature a wide degradation time interval (6,7,25,26). BraidStent®-H demonstrated a programmed and predictable degradation rate in this study; 91.7% of them completely degrade in the sixth week, for which it was designed. The BraidStent®-H

dwell time corresponds to the majority of recent clinical series following laser endoureterotomy (2,27-29). BUS degradation rate is mainly controlled by the selection of polymers and co-polymers. This will make it possible to elect stent degradation time in the future, depending on the combination of the biodegradable biomaterials selected. BraidStent®-H also undergoes nonobstructive fragmentation. Firstly, this is due to the different polymers, and secondly, to its braided design: it is made of fine threads, whose gradual fragmentation produces tiny pieces which are excreted in the urine. This new design does not affect the success rate after US endoscopic treatment. The success rate is similar in the experimental groups compared, and compared with clinical series (15,16). BraidStent®-H is the only BUS that has been assessed against obstructive uropathy models, after these were treated with minimally invasive procedures (8,13).

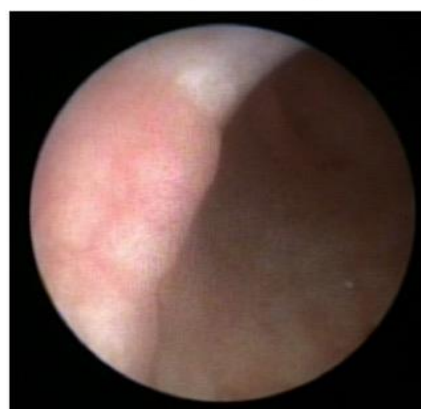


Figure 8. Ureteroscopic assessment of the ureteral healing in Group-II (5 months).

Despite these positive results, BraidStent®-H yielded a disappointing asymptomatic bacteriuria rate. The use of heparin for ureteral stent coating to prevent bacterial adhesion and avoid biofilm formation has been described in detail in the scientific literature (9,10). However, just as other researchers, we find that the heparin coating did not decrease bacterial adhesion (30). Covering BraidStent® with a heparin coating was intended to avoid the main source of the bacterial colonisation that occurs at the time of ureteral placement by the introduction of bacteria via the transurethral route into the urinary tract (31). The heparin coating was mainly released in the first 72 hours so as not to adversely affect the degradation rate, as our *in vitro* studies showed. This might have

weakened the anti-adhesive effect. The high bacteriuria rate observed in the study may be due to the fact that the tiny degradation fragments drained with the urine carry the unavoidable biofilm associated with any biomaterial placement in contact with urine (31). This biofilm remains isolated and protected on the stent surface in a current ureteral stent, but in a BUS, at a certain point the stent surface fragments over weeks, and sweeps biofilm bits containing planktonic bacteria along. We found no differences between the bacteria identified in urine in both experimental groups (*E. coli*, *Enterococcus sp.*, *Enterobacter sp.*), compared to other studies in a swine model, nor between the most commonly identified bacteria associated with indwelling ureteral stents in patients (32-35).

The study shows some limitations related to VUR assessment and SVCUG use instead of voiding cystourethrography. Discomfort linked to stents cannot be assessed by USSQ, and it is also difficult to evaluate whether daily changes of pH in humans can modify the BraidStent®-H degradation rate, as the animals follow a controlled diet. Although a long 5-month follow-up was carried out in the present study and various authors have confirmed that endoureterotomy treatment failure was uniformly evident within the first 1.6-3 months (28,29), other researchers extend the onset time of recurrences at 9-18 months (4,16).

Conclusions

BraidStent®-H has been shown to be as efficacious as current ureteral stents in the treatment of benign ureteral strictures following laser endoureterotomy. In addition, it reduces the morbidity associated with current stents and has a homogeneous and predictable degradation rate of about 6 weeks, with no obstructive fragments. Future studies are required to improve the antibacterial coating to reduce BraidStent®-H contamination in view of the results obtained with the heparin coating.

Acknowledgements

The authors acknowledge to Ms. Fernanda Carrizosa for her generous support during the performance of this manuscript and Ms. Paula Martín Rodríguez and

Ms. María Pérez Vela for the BraidStent® illustrations.

This research work was supported by a grant from the Instituto de Salud Carlos III through the projects “PI13/02417” and “PI16/01707” (Co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”).

References

1. Kachrilas S, Bourdumis A, Karaolides T, et al. Current status of minimally invasive endoscopic management of ureteric strictures. *Ther Adv Urol* 2013; 5:354-365.
2. Emiliani E, Breda A. Laser endoureterotomy and endopyelotomy: an update *World J Urol* 2015;33:583-587.
3. Lucas JW, Ghiraldi E, Ellis J, et al. Endoscopic Management of Ureteral Strictures: an Update. *Curr Urol Rep* 2018;19:24.
4. Gnessin E, Yossepowitch O, Holland R, et al. Holmium laser endoureterotomy for benign ureteral stricture: a single center experience. *J Urol* 2009;182:2775-2779.
5. 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.
6. Barros AA, Oliveira C, Ribeiro AJ, et al. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent. *World J Urol* 2018;36:277-283.
7. Jin L, Yao L, Zhou Y, et al. Investigation of a novel gradient degradable ureteral stent in a beagle dog model. *J Biomater Appl* 2018;33:466-473.
8. Soria F, de la Cruz JE, Budia A, Serrano A, et al. Experimental Assessment of New Generation of Ureteral Stents: Biodegradable and Antireflux Properties. *J Endourol* 2020;34:359-365.
9. 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;22:465-472.
10. Tenke P, Riedl CR, Gwennan LI, et al. Bacterial biofilm formation in urologic devices and heparin coating as preventive strategy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23S1:S67-S74.
11. Giannarini G, Keeley FX Jr, Valent F, et al. Predictors of morbidity in patients with indwelling ureteric stents: results of a prospective study using the validated ureteric stent symptoms questionnaire. *BJU Int* 2011;107:648-54.
12. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993;23:478-480.
13. Soria F, Morcillo E, Serrano A, et al. Evaluation of a new design of antireflux-biodegradable ureteral stent in animal model. *Urology* 2018;115:59-64.
14. Baer GM, Small W, Wilson TS, et al. Fabrication and in vitro deployment of a laser-activated shape memory polymer vascular stent. *BioMed Eng OnLine* 2007;43: 1-8.
15. Corcoran AT, Smaldone MC, Ricchiuti DD, et al. Management of benign ureteral strictures in the endoscopic era. *J Endourol* 2009; 23:1909-1912.

16. Hibi H, Ohori T, Taki T, et al. Long-term results of endoureterotomy using a holmium laser. *Int J Urol* 2007;14:872-874.
17. 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;171:859-869.
18. Rehman J, Ragab MM, Venkatesh R, et al. Smooth-muscle regeneration after electrosurgical endopyelotomy in a porcine model as confirmed by electron microscopy. *J Endourol* 2004;18:982-988.
19. Vernez SI, Okhunov Z, Wikenheise J, et al. Precise characterization and three-dimensional reconstruction of the autonomic nerve distribution of the human ureter. *J Urol* 2017;197:723-729.
20. Zhou L, Cai X, Li H, Wang KJ. Effects of α -blockers, antimuscarinics, or combination therapy in relieving ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis. *J Endourol* 2015;29:650-656.
21. Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, et al. Efficacy and safety of complete intraureteral stent placement versus conventional stent placement in relieving ureteral stent related symptoms: A randomized, prospective, single blind, multicenter clinical trial. *J Urol* 2019;202:164-170.
22. Vogt B. A New Customized Ureteral Stent with nonrefluxing silicone end-piece to alleviate stent-related symptoms in malignant diseases. *Urology* 2020;137:45-49.
23. Lingeman JE, Preminger GM, Berger Y, et al. Use of a temporary ureteral drainage stent after uncomplicated ureteroscopy: results from a phase II clinical trial. *J Urol* 2003;169:1682-1688.
24. Hadaschik BA, Paterson RF, Fazli L, et al. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model. *J Urol* 2008;180:1161-1166.
25. Zhang MQ, Zou T, Huang YC, et al. Braided thin-walled biodegradable ureteral stent: preliminary evaluation in a canine model. *Int J Urol* 2014;21:401-407.
26. Wang L, Yang G, Xie H, Chen F. Prospects for the research and application of biodegradable ureteral stents: from bench to bedside. *J Biomater Sci Polym Ed* 2018;29:1657-1666.
27. Lin CM, Tsai TH, Lin TC, et al. Holmium: yttrium-aluminum-garnet laser endoureterotomy for benign ureteral strictures: a single-centre experience. *Acta Chir Belg* 2009;109:746-750.
28. Gdor Y, Gabr AH, Faerber GJ, et al. Success of laser endoureterotomy of ureteral strictures associated with ureteral stones is related to stone impaction. *J Endourol* 2008;22:2507-2511.
29. Lane BR, Desai MM, Hegarty NJ, Strem SB. Long-term efficacy of holmium laser endoureterotomy for benign ureteral strictures. *Urology* 2006;67:894-897.
30. Lange D, Elwood CN, Choi K, et al. Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties. *J Urol* 2009;182:1194-200.
31. Zhang JM, Liu J, Wang K, et al. Observations of bacterial biofilm on ureteral stent and studies on the distribution of pathogenic bacteria and drug resistance. *Urol Int* 2018;101:320-326.
32. 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.
33. 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.
34. -Al KF, Denstedt JD, Daisley BA, et al. Ureteral stent microbiota is associated with patient comorbidities but not antibiotic exposure. *Cell Rep Med.* 2020; 22;1:100094.
35. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, et al. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol* 2004;18:891-6.

3. Resultados globales del estudio experimental *in vivo*

Se procede a reflejar la incidencia global de las variables comunes a los tres ensayos. Estas variables son resultado de la interacción de los catéteres con el tracto urinario, independientemente del tipo de ensayo experimental.

TASA DE BACTERIURIA A LO LARGO DE LOS SEGUIMIENTOS EXPRESADOS COMO PORCENTAJE:

<i>BACTERIURIA</i>	<i>GLOBAL (%)</i>					
<i>Seguimiento</i>	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 12	Semana 20	TOTAL
<i>CDJ</i>	20,84	20,84	44,33	18,10	8,33	27,78
<i>BraidStent®-H</i>	29,10	37,55	58,33	8,33	8,33	41,67

Tabla 9. Incidencia de bacteriuria en cada seguimiento. No hay diferencias significativas en ninguna de las fases entre el CDJ y el BraidStent®-H. Se establece el nivel de significancia para valores de $p < 0,05$.

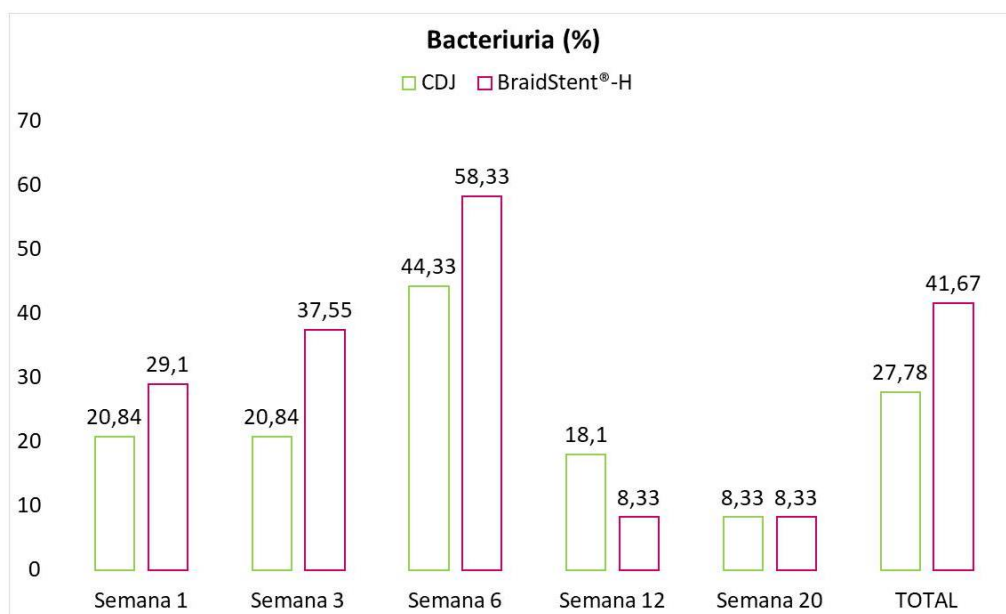


Gráfico 4. Tendencia de las tasas de bacteriuria a lo largo del estudio.

PERISTALTISMO URETERAL

GLOBAL (%)

Seguimiento	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Total catéter	Semana 8, 12 y 20
CDJ	0	0	12,5	3,57	100
BraidStent®-H	58,3*	54,15*	72,2*	63,06*	100

Tabla 10. Presencia de peristaltismo expresada en porcentaje. Se considera al peristaltismo distal a los catéteres como presencia de peristaltismo. La etiqueta total catéter se refiere al total acumulado durante la permanencia de los catéteres. La incidencia de peristaltismo es significativamente mayor en el grupo del BraidStent®-H durante los seguimientos de las semanas 1, 3 y 6. Se establece el nivel de significancia para valores de $p < 0,05$.

PERISTALTISMO URETERAL

Ondas peristálticas/min (media±desviación típica)

Seguimiento	Basal	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 8	Semana 12	Semana 20
CDJ	5,47±2,45	0,00*	0,00*	0,47±1,52*	2,5±1,87*	2,95±1,76	4,95±2,12
BraidStent®-H	6,69±3,83	3,25±1,14	3,25±2,14	4,04±2,88	3,5±1,52	3±2	5,53±2,91

Tabla 11. Frecuencia de peristaltismo representada como ondas/minuto. La etiqueta total catéter se refiere al total acumulado durante la permanencia de los catéteres. Las ondas peristálticas son significativamente mayores en el grupo del BraidStent®-H con respecto al CDJ, durante los seguimientos de las semanas 1, 3 y 6. No existen diferencias significativas entre seguimientos en el grupo de estudio ($p < 0,05$).

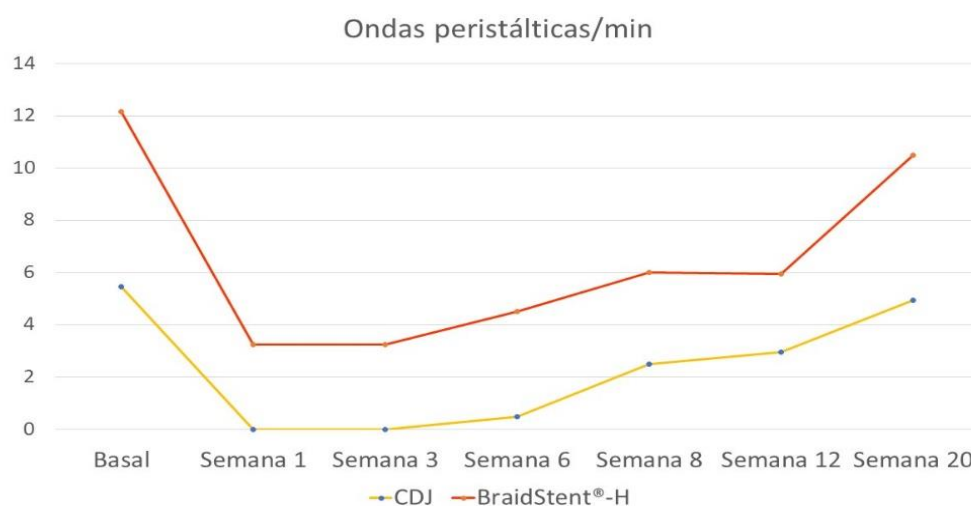


Gráfico 5. Frecuencia de peristaltismo representada gráficamente como ondas/minuto. Las ondas peristálticas, aunque presentan una curva similar con ambos catéteres, son significativamente mayores en el grupo del BraidStent®-H con respecto al CDJ, durante los seguimientos de las semanas 1, 3 y 6 ($p < 0,05$).

PORCENTAJES DE MIGRACIÓN DE LOS CATÉTERES:

MIGRACIÓN Seguimiento	MIGRACIÓN			GLOBAL(%)
	Semana 1	Semana 3	Semana 6	TOTAL
CDJ	16,67	16,67	16,67	Hasta semana 3: 22,22 Hasta semana 6: 33,3
BraidStent®-H	16,67	25	0	10 (27,78)

Tabla 12. Tasa de migración de los catéteres. No hay diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

PRESENCIA DE REFLUJO VESICOURTERAL A LO LARGO DEL ESTUDIO:

RVU Seguimiento	RVU						GLOBAL (%)	
	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 8	Semana 12	Semana 20	Hasta semana 6	Estudio completo
CDJ	20,83*	45,84*	72,22*	16,67*	8,33*	5,56*	50*	30,77*
BraidStent®-H	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 13. Porcentaje total de animales con RVU en cada seguimiento. Hay diferencias significativas en todas las fases.

PORCENTAJES DE LOS GRADOS DE LESIÓN EN UUV CATEGORIZADOS MEDIANTE LA ESCALA UOSCORE:

UOscore							GLOBAL (%)
Seguimiento	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Total catéter	Semana 8	Semana 12	Semana 20
CDJ	UO ₀ 4,16	UO ₀ 4,16	UO ₀ 0	UO ₀ 2,38	UO ₀ 25	UO ₀ 33,33	UO ₀ 80,55
	UO ₁ 33,33	UO ₁ 29,17	UO ₁ 36,11	UO ₁ 33,33	UO ₁ 41,67	UO ₁ 29,17	UO ₁ 19,44
	UO ₂ 45,83	UO ₂ 50	UO ₂ 47,22	UO ₂ 47,92	UO ₂ 25	UO ₂ 33,33	
	UO ₃ 16,67	UO ₃ 16,67	UO ₃ 16,67	UO ₃ 4,76	UO ₃ 8,33	UO ₃ 4,16	
BraidStent®-H	UO ₀ 95,83	UO ₀ 95,83	UO ₀ 100	UO ₀ 97,62	UO ₀ 100	UO ₀ 100	UO ₀ 100
	UO ₁ 4,16	UO ₁ 4,16		UO ₁ 2,38			

Tabla 14. Porcentajes totales de los grados de UOScore recogidos a lo largo de los tres ensayos. La etiqueta total catéter se refiere al total acumulado durante la permanencia de los catéteres. Existen diferencias entre grupos en todos los seguimientos salvo en seguimiento final de las 20 semanas ($p < 0,05$).

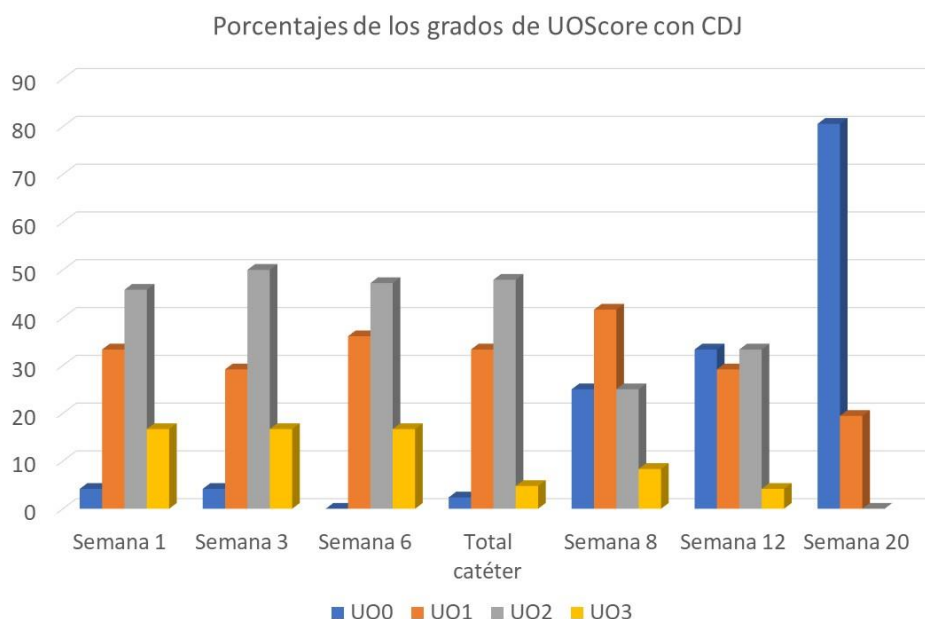


Gráfico 6. Porcentajes totales de los grados de UOScore en presencia del CDJ. UO0: UO₀, orificio ureteral normal; UO1: UO₁, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante leve; UO2: UO₂, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante moderada; UO3: UO₃, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante acusada.

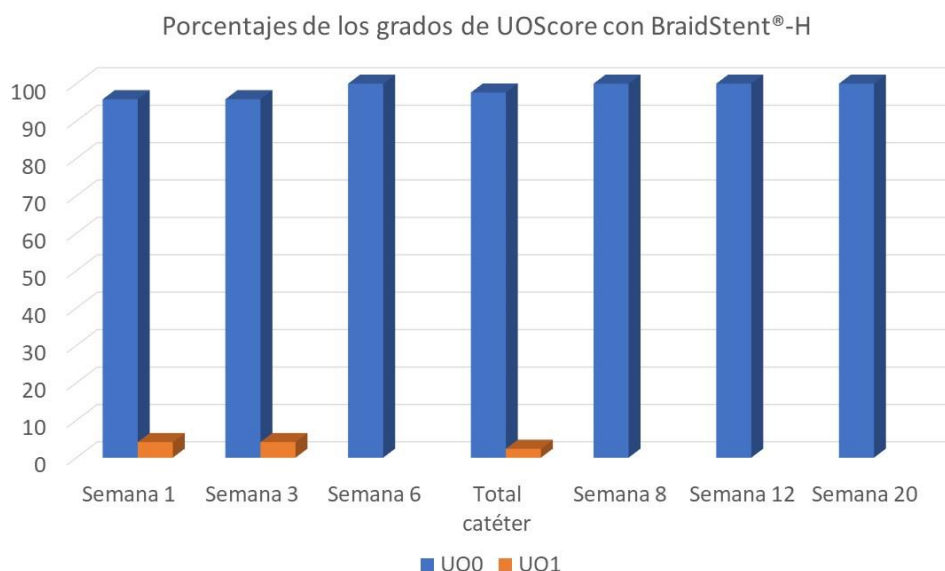


Gráfico 7. Porcentajes totales de los grados de UOScore en presencia del BraidStent®-H. UO0: UO₀, orificio ureteral normal; UO1: UO₁, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante leve; UO2: UO₂, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante moderada; UO3: UO₃, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante acusada.

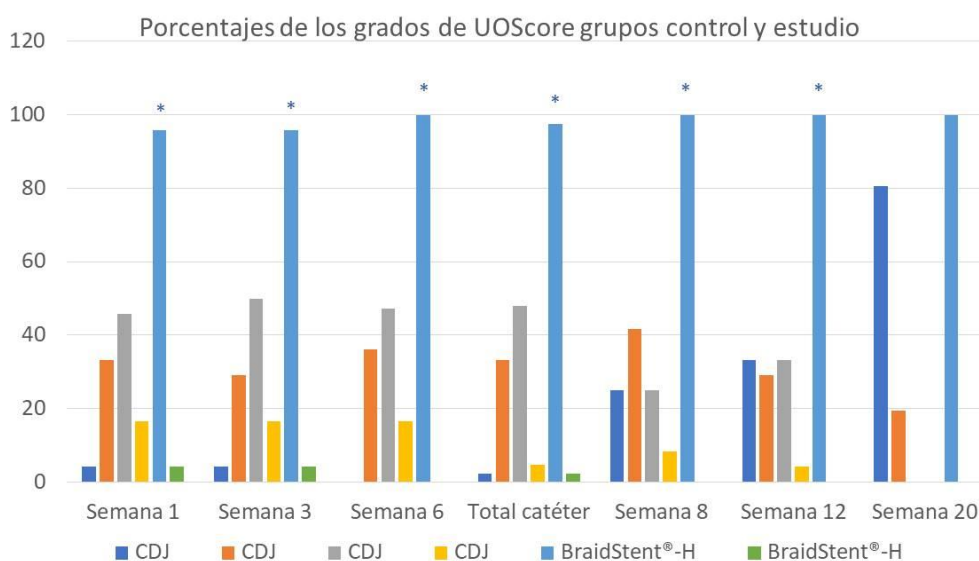


Gráfico 8. Porcentajes totales de los grados de UOScore recogidos a lo largo de los tres ensayos con ambos catéteres. UO0: UO₀, orificio ureteral normal; UO1: UO₁, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante leve; UO2: UO₂, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante moderada; UO3: UO₃, orificio ureteral dilatado con una reacción inflamatoria circundante acusada. Se establece el nivel de significancia para valores de $p < 0,05$.

Iconografía

Estudio in vitro



Figura 14. Estudio *in vitro*. Incubación de las muestras en el agitador Heidolph® Unimax 1010



Figura 15. Estudio *in vitro*. Grupo Glycomer™ 631 y PGA recubiertos de heparina.

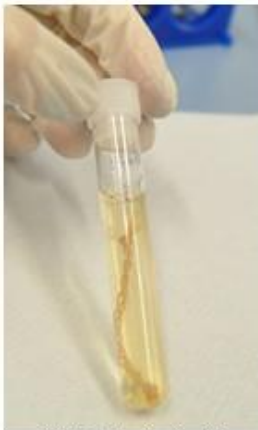


Figura 16. Estudio *in vitro*. Grupo PGA.



Figura 17. Estudio *in vitro*. Grupo PLGA.



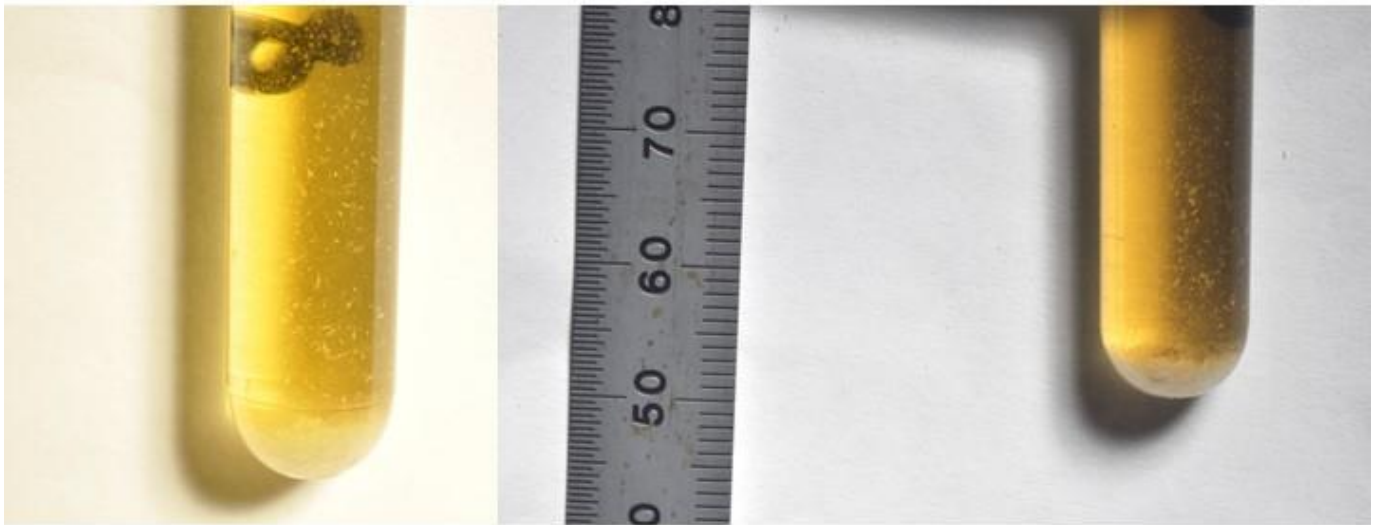
Figura 18. Estudio *in vitro*. Grupo PLGA, pérdida de coloración en el seguimiento de la semana 1.



Figura 19. Estudio *in vitro*. Grupo Glycomer™ 631 y PGA en día 24. El PGA se ha degradado resultando en partículas en suspensión. Permanece la estructura del Glycomer™ 631.

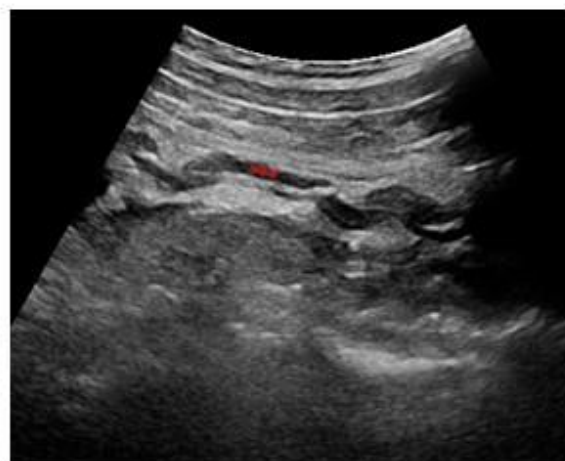


Figura 20. Estudio *in vitro*. Fragmentación de muestra del grupo Glycomer™ 631, .



Figuras 21 y 22. Estudio *in vitro*. Degradación completa del grupo Glycoher™ 631 y PGA recubierto de heparina. Los productos de degradación se componen de partículas en suspensión que aumentan la turbidez de la orina. Las dimensiones obtenidas *in vitro* se pueden calificar como expulsables dadas sus dimensiones. La medición precisa no fue posible debido a que la textura de los fragmentos impide su manipulación.

Estudio experimental *in vivo*: ensayo A.



Figuras 23 y 24. Ensayo A *in vivo*. Imágenes ultrasonográficas del BraidStent[®]-H. *** Cuerpo central trenzado.

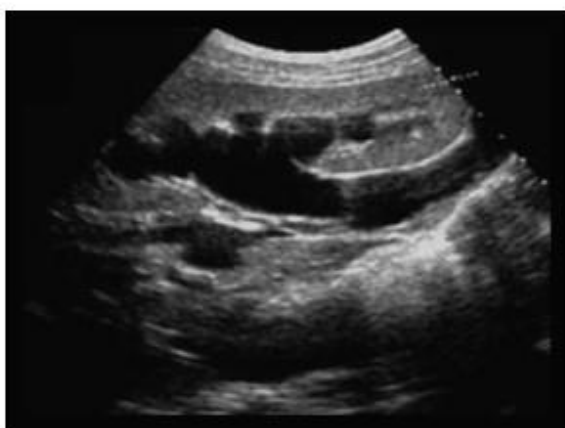


Figura 25. Ensayo A *in vivo*. Imagen ultrasonográfica de hidronefrosis de grado II en grupo control con CDJ.



Figura 26. Ensayo A *in vivo*. Imagen fluoroscópica. RUPG de RVU en grupo control. Se aprecia el flujo retrógrado de orina en uréter izquierdo (***)



Figuras 27 y 28. Ensayo A *in vivo*. Imagen fluoroscópica. RUPG de correcta disposición del catéter de estudio, se aprecia el cuerpo central del BraidStent[®]-H y uréter proximal.



Figura 29. Ensayo A *in vivo*. Imagen ureteroscópica del sistema de anclaje distal de BraidStent®-H.

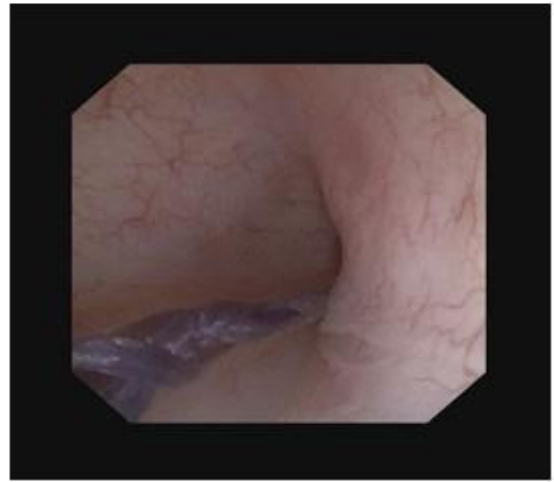
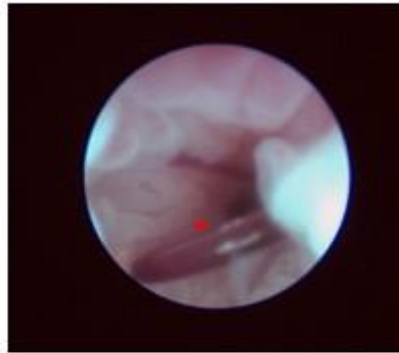


Figura 30. Ensayo A *in vivo*. Imagen ureteroscópica del sistema de anclaje distal de BraidStent®-H.



Figuras 31, 32 y 33. Ensayo A *in vivo*. Imágenes ureteroscópicas de diferentes grados de crecimiento polipoide correspondiente con el asentamiento del sistema de anclaje distal de Glycomer™ 631 (*).



Figuras 34 y 35. Ensayo A *in vivo*. Imágenes cistoscópicas de daño en orificios ureterales de grado 3 de la Uoscure. Se aprecia el CDJ (*).

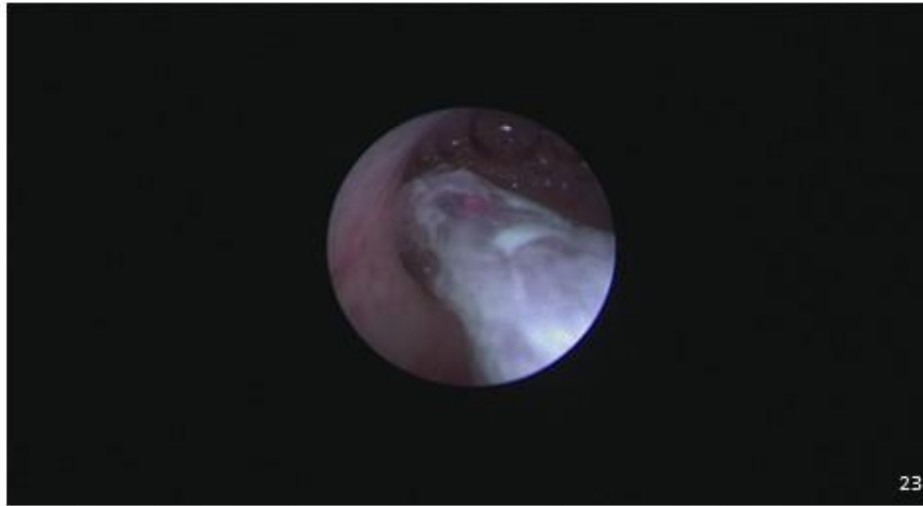


Figura 36. Ensayo *A in vivo*. Imagen ureteroscópica del cuerpo central trenzado de BraidStent[®]-H. se aprecia como la degradación de los polímeros de PGA ha comenzado y estos han experimentado un cambio en su morfología.

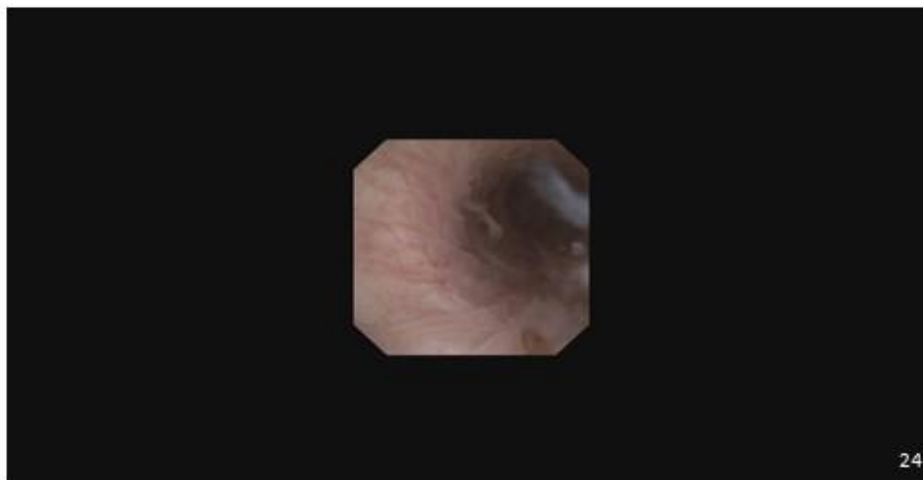


Figura 37. Ensayo *A in vivo*. Imagen ureteroscópica de productos de degradación del BraidStent[®]-H en uréter.

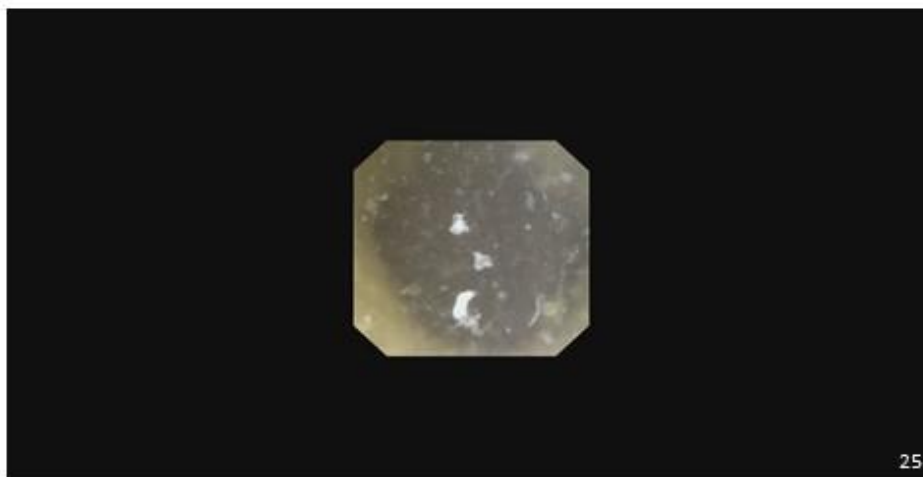
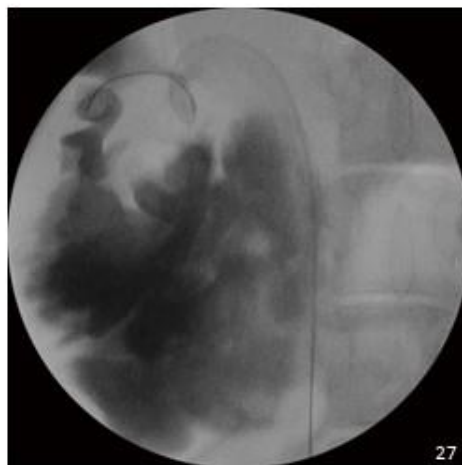


Figura 38. Ensayo *A in vivo*. Imagen cistoscópica de fragmentos de degradación en vejiga de la orina. La imagen endoscópica evidencia la capacidad de estos fragmentos de pasar a través del canal de trabajo y por tanto, de ser fragmentos expulsables. Se parecía mayor turbidez en la vejiga que en el uréter sugiriendo una adecuada evacuación de los productos de degradación desde el uréter a la vejiga.

Estudio experimental *in vivo*: ensayo B.



Figuras 39 y 40. Ensayo B *in vivo*. Imagen fluoroscópica: RUPG modelo de perforación ureteral iatrogénica. Se evidencia la extravasación del medio de contraste.



Figuras 41 y 42. Ensayo B *in vivo*. Imagen ureteroscópica de la inducción del modelo de perforación ureteral iatrogénica. Se aprecia una guía (*) en la luz ureteral y adyacente a ella, la perforación completa de la pared (**).



Figura 43. Ensayo B *in vivo*. Imagen fluoroscópica del BraidStent®-H dispuesto en pelvis renal y uréter proximal.

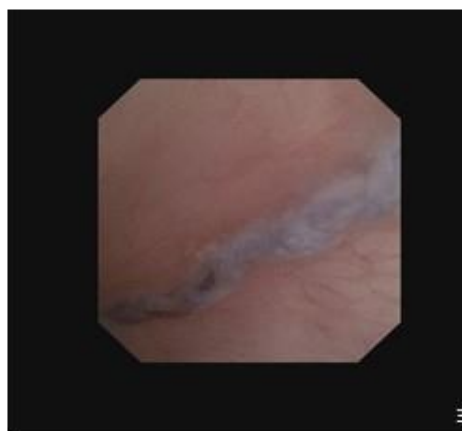


Figura 44. Ensayo B *in vivo*. Imagen ureteroscópica del cuerpo central trenzado del BraidStent®-H.

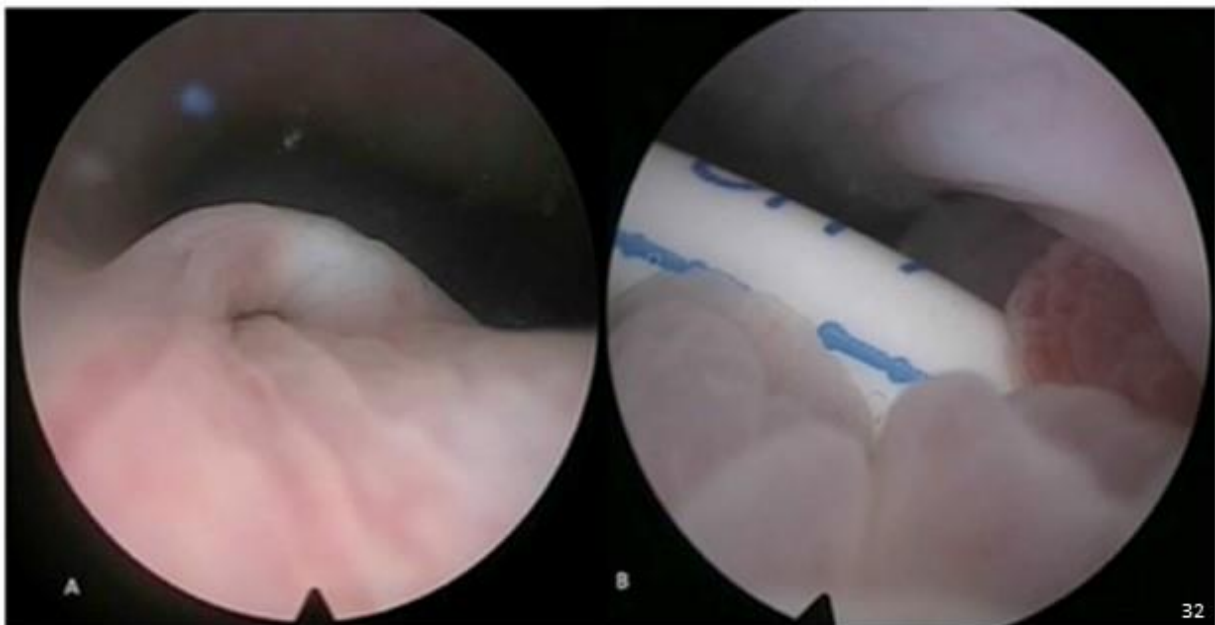


Figura 45. Ensayo B *in vivo*. Evaluación cistoscópica de los orificios ureterales. A. Grupo de Estudio, BraidStent[®]-H, grado 0 en la escala UOScore. B. Grupo control CDJ, grado 3 en la escala UOScore.



Figura 46. Ensayo B *in vivo*. Imagen ureteroscópica del extremo distal doble hélice del BraidStent®-H. se evidencia un crecimiento polipóide que provoca una disminución de la luz ureteral.



Figura 47. Ensayo B *in vivo*. Imagen ultrasonográfica de urinoma (*).

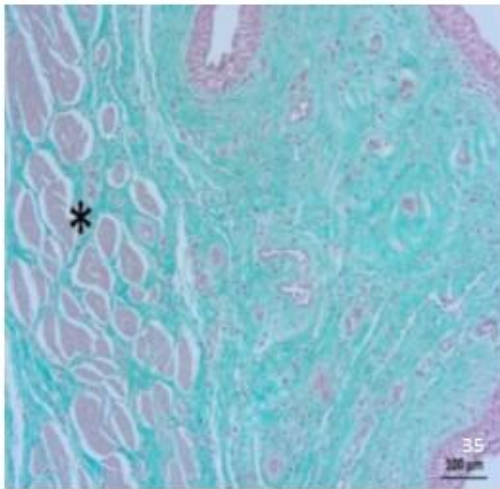


Figura 48. Ensayo B *in vivo*. Análisis histopatológico de uréter proximal (TM). Fascículos musculares ligeramente separados por presencia de tejido conjuntivo fibroso entre ellos (*).

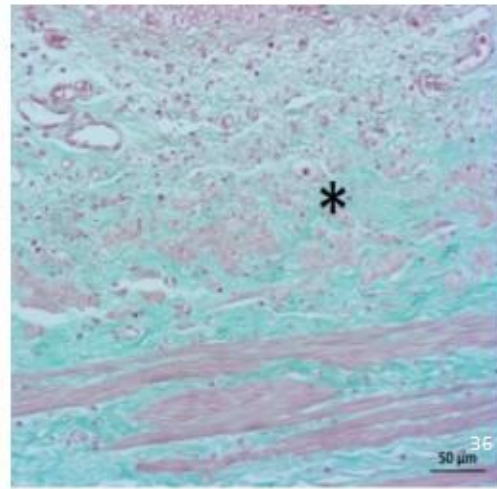


Figura 49. Ensayo B *in vivo*. Análisis histopatológico de uréter proximal (TM). Las fibras musculares aparecen vacuolizadas en las primeras capas de la túnica muscular (asterisco), junto a la presencia de tejido conjuntivo entre fascículos (*).

Estudio experimental *in vivo*: ensayo C.



Figura 50. Ensayo C *in vivo*. Inducción del modelo experimental de estenosis ureteral intrínseca benigna mediante abordaje laparoscópico transabdominal.

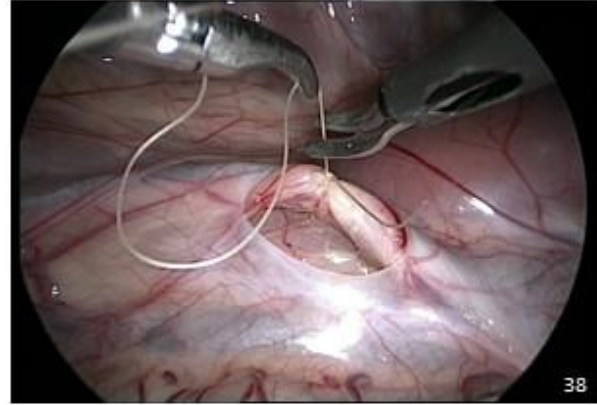


Figura 51. Ensayo C *in vivo*. Imagen laparoscópica de la inducción del modelo experimental de estenosis ureteral por medio de la disección del uréter y realización de una ligadura.

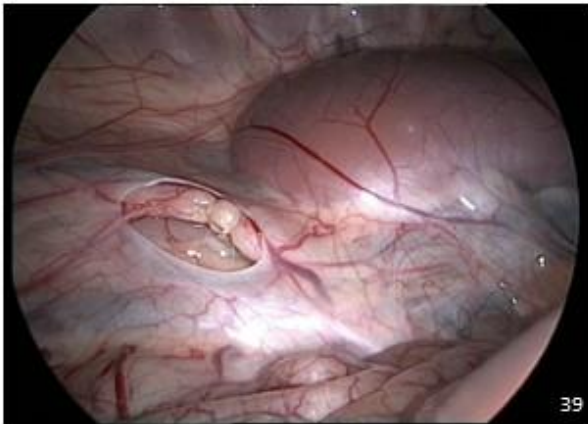


Figura 51. Ensayo C *in vivo*. Imagen laparoscópica de la inducción del modelo experimental de estenosis ureteral, se efectúa la ligadura doble del uréter con PGA de rápida absorción.

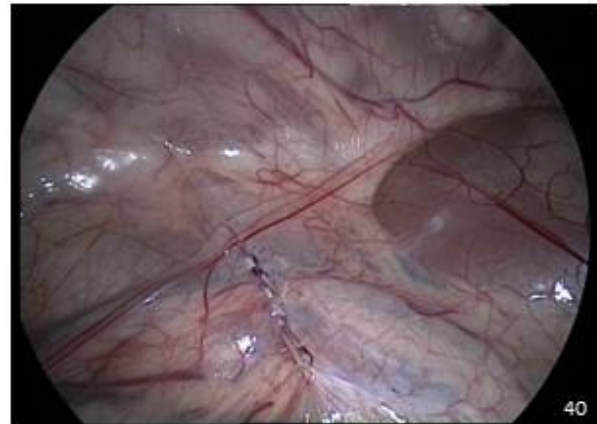


Figura 53. Ensayo C *in vivo*. Imagen laparoscópica de la inducción del modelo experimental de estenosis ureteral tras el sutura de la membrana peritoneal.

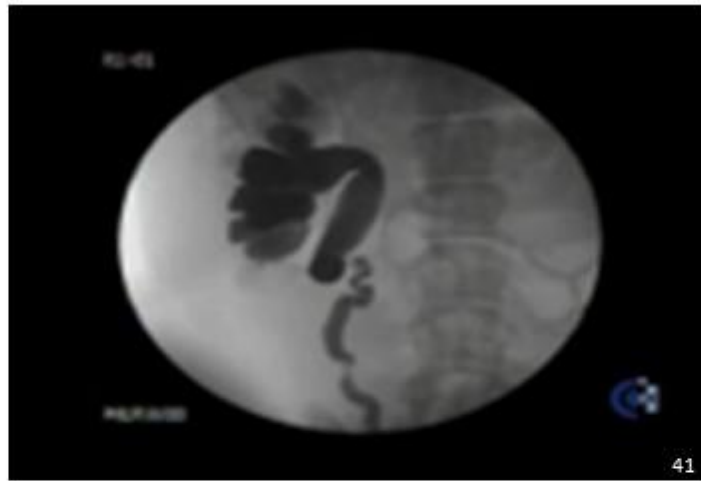


Figura 54. Ensayo C *in vivo*. Imagen fluoroscópica: RUPG en la fase III de diagnóstico y tratamiento de la estenosis.

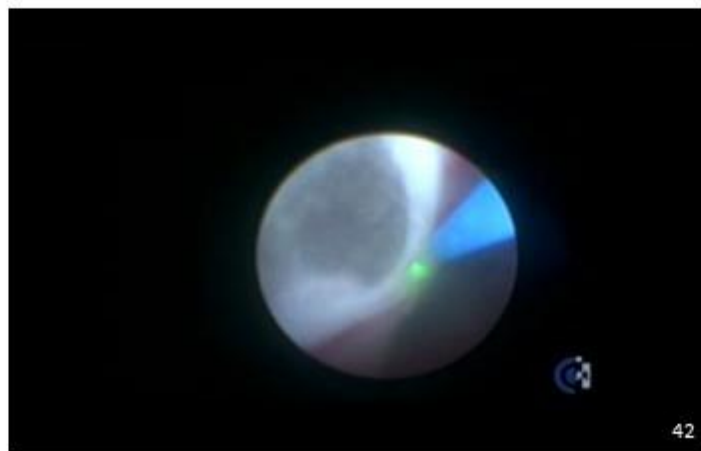


Figura 55. Ensayo C *in vivo*. Tratamiento del modelo de estenosis ureteral intrínseca mediante endoureterotomía láser Ho:YAG.



Figura 56. Ensayo C *in vivo*. Imagen fluoroscópica: RUPG extravasación de medio de contraste desde la incisión realizada mediante endoureterotomía láser.

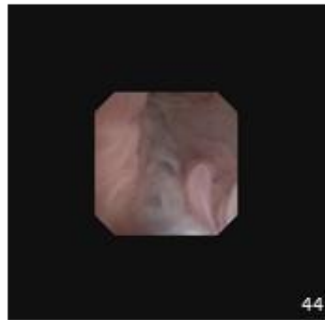


Figura 57. Ensayo C *in vivo*. Imagen ureteroscópica del cuerpo central trenzado del BraidStent[®]-H, se ha iniciado la degradación del PGA.

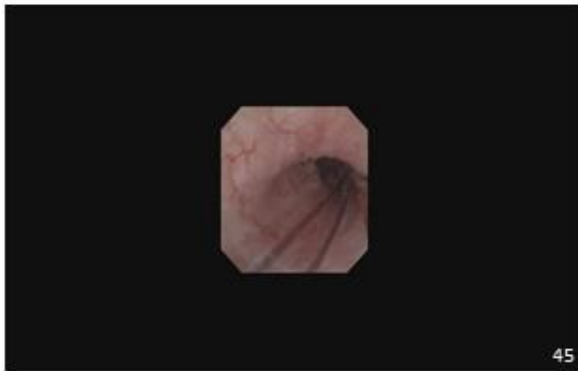


Figura 58. Ensayo C *in vivo*. Imagen ureteroscópica de la degradación del BraidStent[®]-H. El PGA está completando su degradación, mientras que el Glycomer™.631 se mantiene inalterado macroscópicamente.

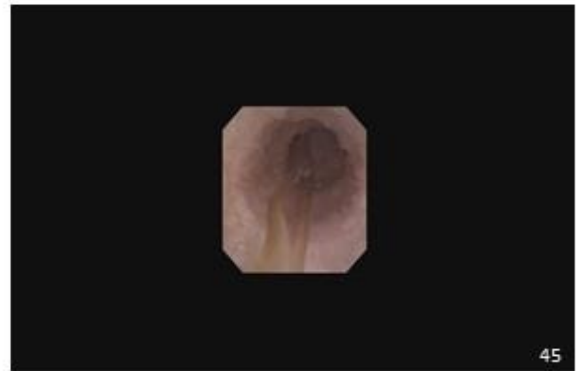
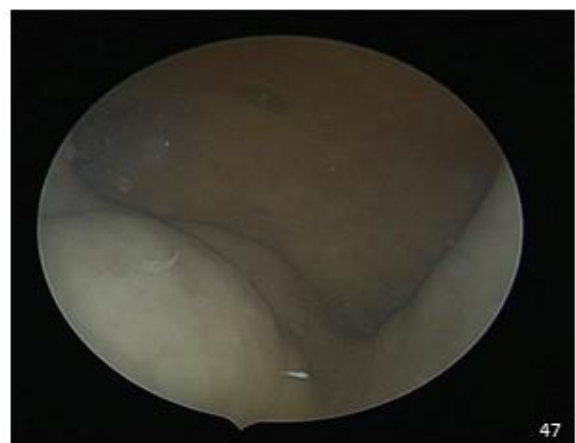
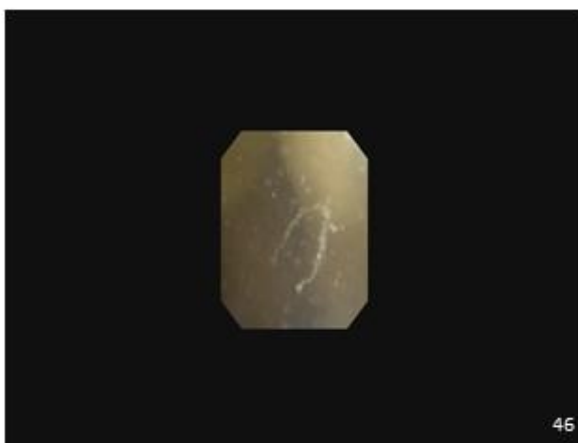
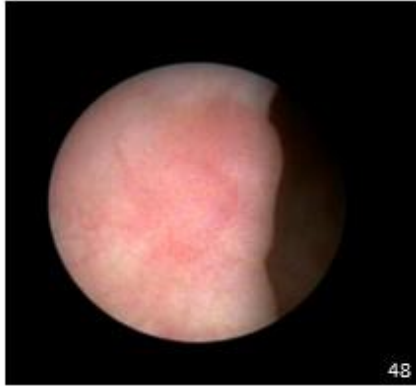


Figura 59. Ensayo C *in vivo*. Imagen ureteroscópica de la degradación del BraidStent[®]-H. El Glycomer™.631 ha experimentado un cambio en su coloración y se encuentra en la etapa final de su degradación, 5-6 semanas.



Figuras 60 y 61. Ensayo C *in vivo*. Imagen cistoscópica de los fragmentos de degradación. Se aprecia el incremento de la turbidez en la orina por la presencia de partículas en suspensión.



Figuras 62, 63 y 64. Evaluación ureteroscópica de la cicatrización del segmento ureteral estenosado y tratado mediante endoureterotomía.

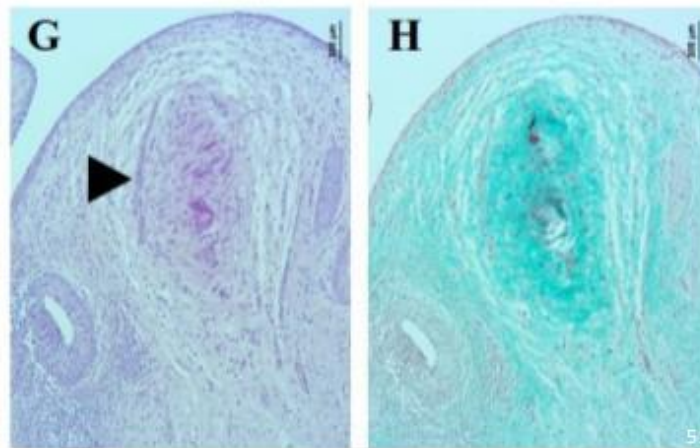


Figura 65. Análisis histopatológico de uréter proximal , G (H&E), H (TM). Fibrosis focal en la lámina propia del uréter (punta de flecha).

Discusión

El CDJ representa hoy día una herramienta de uso universal en urología¹. La versatilidad de su diseño le permite mantener su funcionalidad en una gran variedad de escenarios clínicos¹. No obstante, el carácter multiuso de este dispositivo provoca que los efectos adversos y complicaciones asociados a estos CDJ repercutan negativamente en la calidad de vida de hasta un 80% de los pacientes que requieren cateterización ureteral². Las investigaciones relativas a catéteres ureterales persiguen la mejora del rendimiento de los mismos por medio de la reducción de sus efectos adversos y el potenciamiento sus beneficios añadiendo nuevas propiedades^{3,4}. Haciendo probable que estos esfuerzos deriven en la diversificación de los catéteres ureterales, generando dispositivos más específicos para brindar a los pacientes una terapéutica más individualizada. Esto podría suponer, por tanto, el fin de la exclusividad de los CDJ estándar^{3,5-8}.

Se han identificado una serie de hitos en el marco de las especificaciones de un catéter ureteral ideal, que incluyen la disminución de las molestias ocasionadas en los pacientes, la capacidad del dispositivo de prevenir la colonización bacteriana y posterior formación de *biofilm* y la degradación del catéter una vez se haya completado el periodo de permanencia establecido para su indicación. Es imprescindible que la incorporación de estas características a un diseño de catéter ureteral no comprometa a su rendimiento, debiendo alcanzar una efectividad como mínimo equiparable a la de los CDJ de uso clínico^{4,9-12}.

Las estrategias planteadas en el presente proyecto de tesis para abordar esta problemática actual de los CDJ, culminan en la validación del BraidStent®-H en tres ensayos experimentales en modelo animal porcino. De manera previa a las evaluaciones del dispositivo, se ha efectuado el ensayo *in vitro* de los materiales y el recubrimiento de heparina que componen al BraidStent®-H. Este estudio *in vitro* representa la etapa intermedia del desarrollo preclínico de este catéter ureteral, que fue precedido por el estudio mediante simulación computacional de las repercusiones en el flujo de orina de las particularidades de este nuevo diseño^{1,2}. Estas valoraciones *in silico* e *in vitro* incluidas en el proyecto PI16/ 01707 ISCIII en el que se enmarca esta tesis, han permitido refinar las características de este dispositivo de cara a su valoración *in vivo*. Esto ha permitido la reducción del número de modelos empleados al mínimo que proporciona una potencia estadística adecuada para la extracción de resultados, salvaguardando el bienestar de los animales e incrementando la posibilidad de éxito en los ensayos experimentales.

Los resultados de este estudio *in vitro* han permitido establecer un perfil de degradación del PGA, PLGA, Glycomer™ 631 y la combinación de este con PGA, y del efecto del recubrimiento de heparina en cada uno de ellos. A partir del rendimiento exhibido por estos grupos de materiales, se ha determinado la composición definitiva del BraidStent®-H que ha sido sometido a los ensayos en modelo animal. A este respecto, en la degradación *in vivo* intervienen, además de los materiales del propio dispositivo, su diseño y las repercusiones que este provoca a nivel urodinámico, el peristaltismo ureteral, la posible presencia de RVU y de microorganismos, las variaciones en la composición de la orina y la fluctuación del pH⁴. Considerando que la reproducibilidad de todas estas condiciones en un contexto laboratorial presenta ciertas limitaciones, la interpretación de los resultados obtenidos *in vitro* supone un punto crítico para su transposición al entorno *in vivo*^{4,5}.

La heparina representa en el presente estudio el fármaco de elección para el recubrimiento del BraidStent®-H, con el objetivo de inhibir la colonización bacteriana temprana del dispositivo, para obtener una reducción de la incidencia de bacteriuria durante su permanencia. La decisión de recubrir el BraidStent®-H con heparina se basa en su seguridad, asequibilidad, y en que permite el recubrimiento de biomateriales fácilmente. Conforma el recubrimiento del CDJ comercializado como Endo-Sof™ Radiance™ (Cook Medical, EE.UU.), por lo que su aplicación en urología ha sido reconocida³. Además de su empleo predominantemente como anticoagulante y antiadhesivo, se considera que su fuerte electronegatividad puede proporcionarle la capacidad de repeler a los microorganismos y reducir la formación de *biofilm* e incrustaciones sobre las superficies^{5, 9, 17-19}. Si bien los estudios de este GAG se centran mayoritariamente en la validación de su potencial para prevenir la incrustación⁹⁻¹¹, considerando el papel que juegan el *biofilm* y las bacterias ureasa positiva en la formación de esta, esta capacidad anti-incrustación englobará presumiblemente también la inhibición de la adhesión bacteriana. Adicionalmente, no se ha valorado con anterioridad en la literatura científica su efectividad como recubrimiento de catéteres ureterales en modelo porcino, por lo que el presente estudio constituye la primera investigación que pretende ampliar los conocimientos a este respecto.

Las publicaciones con respecto al recubrimiento de catéteres ureterales con heparina son escasas y proporcionan metodología y resultados heterogéneos. En el contexto clínico, se ha observado una disminución significativa tanto de las incrustaciones como del *biofilm* en CDJ bioestables recubiertos de heparina, con permanencias desde las 2 semanas hasta los 10 meses^{9, 11}. Asimismo, tras su extracción, los catéteres mantienen la capa de heparina intacta debido a su unión covalente al poliuretano¹¹. También ha demostrado en el modelo murino su capacidad para impedir el depósito de las incrustaciones, empleada como recubrimiento de *stents* metálicos⁸. Sin embargo, posteriormente, el CDJ Radiance™ no ha demostrado *in vitro* un efecto antibacteriano superior al de su análogo no recubierto Endo-Sof™¹⁰. En cuanto a los BUS, hasta el momento no hay evidencia del uso de este compuesto como recubrimiento antibacteriano.

Efectivamente, la heparina en el estudio *in vivo* retrasa de forma significativa la aparición de bacteriuria durante las primeras 48 horas, en contraste con el CDJ, cuya tasa de bacteriuria alcanza el 100% tras apenas 6 horas de permanencia. Sin embargo, a partir de ese momento y a lo largo de los sucesivos seguimientos, no se evidencian diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a la tasa de bacteriuria, que se muestra superior en el grupo del BraidStent®-H, con cifras similares a las obtenidas en estudios *in vivo* previos relativos a su homólogo sin recubrir, BraidStent®^{11, 12}. De acuerdo con el análisis de liberación de la heparina mediante la prueba ELISA mostrado en el **Gráfico 3**, a partir de las 72 horas las concentraciones detectadas de heparina son mínimas. Este recubrimiento, aunque efectivo en su prevención de la colonización bacteriana temprana, exhibe un tiempo de acción insuficiente de cara a la reducción a largo plazo de la bacteriuria antes de la degradación de los catéteres. Por su parte, en el estudio *in vitro* de la degradación de los materiales, no se detecta una acción significativa en la reducción de la bacteriuria, aunque se evidencian recuentos bacterianos inferiores en todos los grupos recubiertos en comparación con sus análogos sin recubrir (**Tabla 7**). Sin embargo, todos estos recuentos alcanzan cifras superiores a las 10⁵ UFC/ml. Dado que el análisis de la bacteriuria en los ensayos en modelo animal no ha contemplado una diferenciación de valores por encima de ese rango, de acuerdo con este criterio, la acción de la heparina no se considera significativa en los seguimientos consecutivos al efectuado a las 48 horas. Asimismo, en relación con la efectividad temprana en el modelo animal del recubrimiento, el protocolo

establecido en el laboratorio de recambio de orina y seguimiento cada 48 horas no incluyó el seguimiento del recubrimiento en fases tan tempranas, por lo que no se puede establecer una correspondencia entre los contextos *in vitro* e *in vivo* de este estudio.

Nuestra estrategia adoptada con la heparina y su método de recubrimiento se enfoca en impedir la adhesión de bacterias durante la inserción del dispositivo, centrándose en los microorganismos provenientes del ambiente quirúrgico y en aquellos presentes en la uretra y vestíbulo vaginal, como la principal fuente de contaminación microbiana de los catéteres ureterales^{3,5,7}. Este planteamiento ha demostrado ser eficaz contra estos agentes reflejándose en una demora de la aparición de bacteriuria. Aun así, la bacteriuria acaba haciéndose patente con tasas equiparables a las del CDJ, sugiriendo que se ha podido sobreestimar la capacidad de la heparina para inhibir la adhesión, o infravalorar el origen de los microorganismos que forman los *biofilm* en los catéteres ureterales. A pesar de que los métodos habituales de detección de bacterias en orina exhiban resultados de esterilidad, la evidencia obtenida por medio de secuenciación genómica dista considerablemente de esta presunción, manifestando la presencia de microbioma urinario, reflejo de las especies bacterianas vivas que componen la microbiota, en la vejiga^{15,16}. Está compuesta por más de 85 especies bacterianas, entre las que constan más comúnmente *Lactobacillus* (15%), *Corynebacterium* (14%), *Streptococcus* (11.9%), *Actinomyces* (6.9%) y *Staphylococcus* (6.9%), coincidiendo algunas de estas especies con las aisladas en cultivos de *biofilm* de los CDJ^{17,19-23}. Cabe la posibilidad de que esta microbiota urinaria juegue un papel más relevante en la colonización de los catéteres de lo que habíamos estimado inicialmente¹⁵. Teniendo en cuenta el origen multifactorial de los *biofilm* asociados a catéteres ureterales, sería conveniente una ampliación de la durabilidad del recubrimiento de heparina para que proteja a la superficie del BraidStent®-H de la adhesión de bacterias presentes en la orina, más allá de aquellas con las que entra en contacto durante la maniobra de inserción. A este respecto, el objetivo debe ser la permanencia del recubrimiento hasta el momento en el que se desencadena la degradación perceptible de los polímeros de PGA, aunando así una reducción significativa de la tasa de bacteriuria, con el mantenimiento de la dinámica de degradación alcanzada en este estudio. Este periodo se correspondería, por tanto, con un mínimo de 21 días, dado que la degradación macroscópica *in vivo* del PGA que compone el BraidStent®-H comienza pasadas las 3 semanas.

Considerando que la heparina muestra en el BraidStent®-H una acción antibacteriana prometedora pero de corta duración, es probable que una modificación de la técnica de recubrimiento haga más duradera su presencia sobre el dispositivo. La incorporación de la heparina de forma covalente a la superficie de los catéteres bioestables se ha descrito en la literatura científica como la técnica de recubrimiento de elección, pues garantiza su estabilidad durante toda la permanencia de los dispositivos, habiéndose detectado la presencia de la misma en CDJ tras períodos de cateterización de hasta 12 meses^{7, 9, 11,24}. Para garantizar su eficacia durante un tiempo prolongado, estas uniones covalentes de los GAG se efectúan de manera directa o por medio de matrices propias²³. Si bien la técnica *dip coating* empleada en este estudio ha limitado el tiempo de efectividad de la heparina, este método, a diferencia del anterior, solamente somete a este GAG a un cambio físico. El BraidStent®-H se compone de polímeros y co-polímeros cuya seguridad y biocompatibilidad han sido ampliamente analizadas y demostradas, con el propósito de preservar e integrar estas virtudes al propio dispositivo. Es por ello que primeramente se descarta la incorporación de la heparina a los polímeros, para evitar modificaciones en su estructura química. El método *dip coating* se presentaba por tanto

como el abordaje más sencillo e inocuo para recubrir al BraidStent®-H y mantener su rendimiento como BUS indemne.

Desafortunadamente, estos esfuerzos por salvaguardar las propiedades de los materiales constituyentes del BraidStent®-H han podido provocar un detrimento en su potencial antimicrobiano. Queda por determinar la capacidad antimicrobiana de la heparina como recubrimiento de BUS cuando esta es adherida mediante otros métodos distintos al *dip coating* empleado en este proyecto.

En cuanto a los valores de bacteriuria observados en el estudio *in vivo*, se han agrupado para su análisis en la **Tabla 9** de los resultados globales de los tres ensayos. Se procede a discutir su incidencia de forma conjunta, puesto que esta no viene determinada por el modelo de lesión ni su tratamiento, sino por las características intrínsecas del BraidStent®-H. Tras las 48 horas de protección contra la adhesión microbiana proporcionadas por el recubrimiento de heparina del BraidStent®-H, la tasa de bacteriuria presenta una tendencia creciente, que supera, aunque no de forma significativa, las generadas en presencia de los CDJ, cuyos valores globales son del 41,67 y del 27,78%, respectivamente. Dada la ausencia de heparina en los seguimientos consecutivos que tienen lugar a partir de la semana tras la colocación de los dispositivos, la bacteriuria asociada al BraidStent®-H es atribuible al diseño y materiales del catéter sin recubrir, siendo análoga a las tasas exhibidas por el BraidStent® en anteriores estudios de nuestro grupo en modelo porcino^{11,24}. Esta aparición de bacteriuria está relacionada con la presencia de los catéteres, se observa cómo, bajo las mismas condiciones de profilaxis antibiótica durante todos los seguimientos, incrementa a medida que avanza el tiempo de permanencia, evidenciándose un aumento notable entre las 3 y las 6 semanas. Una vez se degradan los BraidStent®-H y se retiran los CDJ, la incidencia disminuye de forma significativa, pues se han suprimido los factores responsables de la misma.

En la literatura científica es frecuente que, en el análisis de la contaminación bacteriana de los dispositivos en el tracto urinario, se empleen indistintamente tres variables que difieren de forma significativa entre sí, la bacteriuria, la UTI y la colonización bacteriana. Mientras que la bacteriuria se refiere a la presencia de bacterias en orina a una concentración superior a 10^5 UFC/ml en individuos asintomáticos, la UTI se caracteriza por la presencia de más de 10^5 UFC/ml en orina, concomitante con sintomatología, siendo esta última la que ocasiona un impacto en el bienestar de los pacientes²⁵⁻²⁷. La bacteriuria y la UTI están relacionadas entre sí en tanto en cuanto que ambas expresan la existencia de bacterias libres en orina, de manera que el padecimiento de UTI incluye bacteriuria. No obstante, al contrario que la UTI, la relevancia clínica de la bacteriuria asintomática es relativa, pues supone un riesgo y se trata solamente bajo circunstancias específicas, tales como en pacientes embarazadas^{28,29}. Por su parte, la colonización bacteriana hace referencia a los microorganismos que forman el *biofilm* sobre el dispositivo y su análisis aporta información de forma directa acerca del rendimiento antibacteriano de los materiales y recubrimientos^{26,30}. El estudio de la colonización del catéter es por tanto el método más preciso para conocer las capacidades del propio dispositivo para inhibir o fomentar la adhesión bacteriana. Sin embargo, es la UTI la que representa la repercusión médica que pueden llegar a tener estos *biofilm*, así que aunque están relacionados, son conceptos diferentes que no admiten una comparativa, dado que además no existe una correspondencia entre su incidencia^{27,31-35}. Un gran número de estudios que reflejan tasas de colonización, infección y de bacteriuria asociadas a los catéteres ureterales, no hacen referencia

de forma clara al criterio empleado en su análisis, lo que impide establecer un contraste exhaustivo de los resultados del presente estudio con la bibliografía científica.

En relación a la UTI y a pesar de los niveles de bacteriuria de este estudio, es preciso reseñar que ninguno de los individuos desarrolló infección urinaria sintomática, mientras que con los CDJ, es habitual que aparezca en el 11%-31% de los pacientes^{20,36-39}. Con respecto al BraidStent[®], al igual que su homólogo recubierto de heparina, su permanencia cursa con una ausencia total de UTI, sugiriendo que este diseño y materiales no suponen un riesgo potencial de UTI^{11,12}.

En cuanto a la bacteriuria asintomática en la literatura científica, su incidencia es superior a la de UTI y con tiempos de cateterización aproximadamente de 6 semanas, ronda el 21%-30%, aunque puede llegar a alcanzar una tasa del 45,8%^{21, 27,32}. Estas incidencias de bacteriuria son aparentemente inferiores a las obtenidas en este estudio. No obstante, no se puede establecer una comparación directa entre ambos contextos debido a la heterogeneidad en las técnicas llevadas a cabo para su diagnóstico. La técnica diagnóstica empleada más frecuentemente en clínica es el urocultivo, que tiene baja sensibilidad y especificidad, concretamente del 21-40% y del 46-64%, respectivamente, puesto que no todas las especies bacterianas son susceptibles de crecer en los medios empleados habitualmente en urocultivos^{3,5,13-15}. En cambio, el método para analizar la bacteriuria empleado en este estudio consiste en el recuento bacteriano de las muestras de orina con microscopio empleando una cámara de Neubauer, lo que permite la visualización directa de las bacterias de vida planctónica en este medio. Es probable, por tanto, que el urocultivo provoque una infraestimación de la bacteriuria, lo que puede ser causa de que la incidencia global en este estudio para ambos grupos sea superior a la reflejada por los estudios clínicos.

La disposición de un catéter ureteral en el tracto urinario superior hace que este actúe como un cuerpo extraño, teniendo como resultado la deposición de la capa condicionante y de los microorganismos que conformarán una biopelícula^{31,42}. El *biofilm* maduro está compuesto de tres capas, siendo la capa superficial desde donde se liberan bacterias que regresan a la vida planctónica, las cuales son las responsables de la aparición de bacteriuria y de las UTI. Con respecto a los BUS, su carácter biodegradable se presenta como un factor potencialmente positivo para la prevención de esta colonización bacteriana de los catéteres^{43,44}. Diversos estudios experimentales *in vivo* que validan BUS fabricados con polímeros sintéticos, reflejan, al igual que el BraidStent[®]-H, una reducción significativa de la UTI en comparación con los CDJ convencionales⁴⁶⁻⁴⁸. Sin embargo, se aprecia cierta heterogeneidad en la evidencia a este respecto, como es el caso del BUS Uriprene[®]^{43,47}. La primera generación de este catéter manifestó una disminución significativa de la UTI en comparación con el CDJ bioestable. A raíz de este resultado, los autores postulan que, debido a su degradación, la superficie del catéter se encuentra en constante cambio y crea un microambiente que obstaculiza la adhesión y colonización bacteriana⁴³. Por el contrario, el análisis en modelo porcino de la tercera generación de este prototipo revela mayores tasas, aunque no significativas, de infección urinaria en presencia del Uriprene[®] en comparación con su control⁴⁷. Así pues, no parece haber un consenso en cuanto al papel de la degradación de los BUS en la colonización bacteriana de los mismos.

Relativo al grado de adhesión y colonización bacteriana en los catéteres bioestables, la bacteriuria asintomática proporciona un escaso valor predictivo con respecto a la formación de *biofilm*^{27,31-35}. Se han observado diferencias entre las especies bacterianas que estructuran el

biofilm de los CDJ y las circulantes en orina, así como la presencia de colonización en ausencia de bacteriuria, lo que imposibilita el establecimiento de una correlación entre estas variables^{5,13,22,23}. Por consiguiente, el cultivo del *biofilm* del CDJ representa el método fiable para analizar las especies bacterianas que han colonizado el dispositivo³². En los BUS, salvo los ensayos por etapas, en los que se extrae el catéter para su análisis en distintos tiempos previos a su degradación completa^{4,48}, no es posible la evaluación de su *biofilm* debido a la degradación del dispositivo. De ahí que se lleve a cabo la discusión de forma indirecta de la colonización bacteriana de los BUS a partir del análisis de las bacterias libres en orina y sus repercusiones. En nuestro caso, la formación de *biofilm* sobre los catéteres tampoco ha sido examinada y en su lugar, se han investigado sus aptitudes antibacterianas mediante la valoración de la bacteriuria. Es probable que la naturaleza cambiante de una superficie biodegradable, cualidad sobre la que se fundamenta la defensa de las propiedades anti-adhesivas de los BUS^{43,44,48}, sea a su vez la responsable de que la incidencia de bacteriuria sea superior en comparación con un CDJ convencional. La bacteriuria y la UTI están causadas por las bacterias libres en orina, que pueden provenir de la capa superficial de las biopelículas que se forman sobre los dispositivos, ya que de forma inherente, los *biofilm* constan de una fase de difusión y liberación^{26, 30,34,35}. De manera adicional a este fenómeno, la degradación constante de los materiales de un BUS provocará la liberación ininterrumpida de las bacterias que se hayan podido adherir a ellos, pudiendo generar un ascenso mayor de la bacteriuria. A este respecto, en el presente estudio se observan productos de degradación en la vejiga de la orina durante todo el tiempo de degradación por lo que todos los microorganismos que hayan colonizado el BraidStent®-H permanecerán en este órgano hasta su excreción. En consecuencia, las incidencias máximas de bacteriuria tienen lugar durante la degradación macroscópica del BraidStent®-H entre las 3 y 6 semanas y descienden significativamente una vez han desaparecido los catéteres, lo que corrobora esta relación entre la degradación y el incremento de la bacteriuria con respecto al CDJ.

Considerando que las bacterias que se adhieren a un BUS son posteriormente liberadas a la orina con su degradación, el análisis de bacteriuria en el BraidStent®-H, a diferencia de lo que ocurre con los dispositivos bioestables, sí que proporcionará una correspondencia con la composición de su *biofilm*. Por tanto, esta bacteriuria nos brinda información relativa a la tasa de colonización bacteriana de los catéteres, así como a las especies bacterianas. En cuanto a esto último, los cultivos efectuados a muestras de orina para la realización de antibiograma, revelaron que los organismos presentes en mayor proporción son *E. coli*, *Enterococcus spp* y *Enterobacter spp*, bacterias habitualmente relacionadas con los *biofilm* asociados a los CDJ⁴⁹. Estas especies son comensales del intestino y sugieren que el origen de la colonización del BraidStent®-H ha sido una contaminación del área urogenital durante el momento de colocación, reflejando asimismo una limitación en la efectividad del recubrimiento de heparina. Por otro lado, se desconoce la incidencia de colonización bacteriana en los CDJ control de este estudio, puesto que no se ha efectuado el cultivo de los propios catéteres. La incidencia de colonización bacteriana de los CDJ recogida en la literatura científica para permanencias de 4-6 semanas, oscila desde un 42-46,2%, hasta un 98-100%^{13, 21,31,32}. La comparación de esta incidencia con las tasas de bacteriuria exhibidas por el BraidStent®-H, pone de manifiesto que la colonización bacteriana de este BUS se encuentra en el rango habitual para dispositivos bioestables, siendo incluso relativamente baja.

En cuanto a los posibles factores que han favorecido la colonización bacteriana del BraidStent®-H, la naturaleza de los polímeros y el diseño podrían actuar a modo de sustrato para el crecimiento microbiano. Los materiales que componen este catéter se degradan por hidrólisis,

con lo que al entrar en contacto con el medio acuoso, experimentan una hidratación que incrementa su porosidad. Es probable que este fenómeno facilite la adhesión y crecimiento bacterianos. Además, las discontinuidades de las superficies promueven la adhesión bacteriana y la deposición de incrustaciones⁵¹. El PGA empleado para este catéter biodegradable es multifilamento y la disposición trenzada del BraidStent®-H, hacen que presente mayor rugosidad y porosidad en comparación con el acabado superficial comparativamente liso de un CDJ. Finalmente, por razones anatómicas, todos los ejemplares de este estudio son hembras, lo que ha podido suponer un factor de riesgo adicional en la contaminación microbiana de los dispositivos. Se ha evidenciado una mayor vulnerabilidad por parte de las mujeres a la colonización bacteriana de los CDJ, llegando a manifestar tasas dos veces superiores a las de los hombres^{39,51}. Los estudios cuyas incidencias de bacteriuria se han mencionado con anterioridad, no efectúan una diferenciación con respecto al género, y es probable que la corta longitud de la uretra en las hembras de la especie porcina haya influido en los valores de bacteriuria del presente estudio.

Con respecto a sus propiedades biodegradables, el BUS BraidStent®-H completa su degradación tras 6 semanas de permanencia y mantiene esa tasa constante a lo largo de los tres ensayos *in vivo* en los que ha sido evaluado. Los seguimientos mediante cistoscopia y ureteroscopia han permitido determinar que a partir de las 3 semanas comienza la degradación macroscópica de los polímeros de PGA, estos adquieren un aspecto hidratado y a medida que se liberan, dotan a la orina de un aspecto turbio. Posteriormente, como etapa final de este proceso se produce la fragmentación de los co-polímeros de Glycomer 631 y su expulsión. A las 6 semanas, el 94,4% de los dispositivos se han degradado completamente y los dos catéteres remanentes consisten en hebras expulsables de Glycomer 631, totalmente ausentes en los seguimientos sucesivos a las 8 y 12 semanas. Así pues, la tasa de degradación obtenida en el presente proyecto se corresponde con una permanencia de 5-6 semanas, acorde con el rango definido de forma previa a la ejecución de los estudios *in vivo*.

El control en la tasa de degradación se ha identificado entre los principales obstáculos para el desarrollo de BUS con aplicación clínica, siendo la falta de dominio y de predicción de la degradación un hallazgo patente en las validaciones experimentales de los catéteres biodegradables¹². Las evaluaciones en modelo animal de los primeros BUS desarrollados por los grupos de Lumiaho et al^{3,54} y de la primera y segunda generación del Uriprene®^{43,47}, así como de prototipos más recientes como el catéter ureteral tubular de Wang et al⁴⁷, revelan permanencias prolongadas desde los 70 días hasta las 24 semanas, en contraposición a las 4-6 semanas previstas por estos autores. Posteriores generaciones y mejoras de estos dispositivos han logrado reducir estos tiempos de degradación a un rango definido como favorable de 4-8 semanas^{47,55,56}. Por otro lado, catéteres biodegradables formulados recientemente, que exhiben resultados positivos en cuanto a drenaje urinario, biocompatibilidad y reducción de la adhesión bacteriana, muestran sin embargo tasas de degradación breves, de 10-14 días, alejadas de los resultados obtenidos en evaluaciones laborales precedentes^{4,48}. La literatura científica en relación con el análisis de las tasas de degradación de los BUS, establece como satisfactorios tiempos de 28-42 días, aunque no hace hincapié en las indicaciones específicas de cada dispositivo^{46, 49,57,58}. A diferencia de estos estudios, la permanencia del BraidStent®-H se ha predeterminado en base a unas indicaciones definidas, marcando como objetivo que la degradación se ajuste al rango temporal de 3-6 semanas de cateterización. Los resultados demuestran que el diseño del BraidStent®-H cumple con este requisito, superando una

importante limitación de los BUS, dado que proporciona un tiempo de degradación controlado y predecible de acuerdo con las especificaciones clínicas de su uso.

Uno de los principales problemas relativos a las velocidades de degradación lo representa la escasa correspondencia entre la tasa exhibida por un BUS *in vitro* e *in vivo*, lo cual genera una falta de predictibilidad del comportamiento del dispositivo en el tracto urinario^{48,54}. El BUS de alginato recubierto de PCL desarrollado por el grupo de Barros et al⁴⁸ presenta una alta variabilidad en su degradación *in vitro*, de 14-60 días, mientras que en su validación *in vivo* se degrada a una velocidad notablemente mayor, de 10 días. La divergencia entre las permanencias de los BUS *in vitro* e *in vivo* se debe a que en la degradación intervienen, además del diseño y materiales de propio dispositivo, el peristaltismo, el RVU, la presencia de microorganismos, las variaciones en la composición de la orina y la fluctuación de su pH⁵. A pesar de los numerosos ensayos *in vitro* desarrollados hasta la fecha, la reproducción de todas las condiciones del ambiente urinario supone todo un desafío, haciendo que los resultados obtenidos difieran de las posteriores valoraciones en modelos animales⁶⁰.

Teniendo en cuenta que esta complejidad del tracto urinario superior podría acelerar la hidrólisis del catéter, se consideró que el trenzado de Glycomer 631 y PGA recubierto de heparina, con un tiempo medio de degradación *in vitro* de 65,83 días (**Tabla 5**), constituía la combinación con mayor potencial para proveer al BraidStent®-H de una permanencia de 3 a 6 semanas *in vivo*, lo cual ha sido confirmado posteriormente en el modelo porcino. Las curvas de degradación representadas en el **Gráfico 1**, muestran que la combinación de estos dos materiales proporciona una degradación paulatina, con una tendencia decreciente en los pesos de las muestras a lo largo de todos los seguimientos.

En cambio, el análisis de los dos materiales por separado evidencia que la curva de degradación del PGA es la más abrupta y breve, y se completa a los 15,20 y 16,20 días en el grupos recubierto y no recubierto, respectivamente. Su tendencia es decreciente y se corresponde con la valoración cualitativa en la que se pudo constatar que este material se degrada de forma progresiva, deshaciéndose y generando productos de degradación constituidos por partículas en suspensión con una textura suave que impide su manipulación. Por el contrario, el Glycomer™ 631 incubado de forma independiente, experimenta un incremento de peso que se puede observar de forma evidente en el **Gráfico 2**. Este resultado sugiere que en el proceso de hidrólisis del Glycomer™ 631, se produce una hidratación de este material que incrementa su masa. Se observa posteriormente una caída repentina de su peso a partir de los 64 días, que concuerda con la fragmentación que experimenta este co-polímero y que marca la finalización de su degradación. Esta curva creciente exhibida por el Glycomer™ 631, no se observa cuando se incuba en disposición trenzada con el PGA. Esta pauta podría deberse a que la presencia del PGA amortigua este proceso de hidratación, puesto que tal y como se demuestra en el **Gráfico 2**, las curvas relativas a la pérdida proporcional de masa del PGA y de su combinación con el Glycomer™ 631 mantienen una trayectoria decreciente similar. El uso del PLGA se descartó para el ensamblaje definitivo del BraidStent®-H debido a que, a pesar de mostrar una pérdida proporcional de masa equiparable a la que muestran los materiales del BraidStent®-H, se consideró que su tiempo de degradación *in vitro* de 45,7-41 días era insuficiente para la obtención de permanencias de 3-6 semanas *in vivo*.

Esta precisión obtenida con los tiempos de degradación del BraidStent®-H en el modelo animal se basa en la combinación de materiales cuyas velocidades de hidrólisis han sido determinadas

de forma previa a su validación y han demostrado que se degradan a ritmo distinto a lo largo de la permanencia del catéter. Por consiguiente, se determina que el material que conformará la estructura del catéter es el Glycomer 631, cuyo tiempo de degradación es el más prolongado, de los materiales analizados. El PGA se designa para combinarse con el Glycomer 631 en el cuerpo central trenzado y presenta la tasa de degradación más breve del ensayo *in vitro*, por lo que su degradación acontecerá de forma previa a la del co-polímero base. Estos dos materiales se disponen en el BraidStent®-H de manera que el Glycomer 631 constituye tanto el cuerpo central como los dos sistemas de anclaje, mientras que el PGA se dispone como parte del trenzado del cuerpo central. La elección de estos materiales en las proporciones y disposición trenzada del BraidStent®-H tiene como resultado, efectivamente, una degradación *in vivo* que comienza a partir de las 3 semanas y culmina a las 6 semanas tras la cateterización. De forma específica, el empleo de ureteroscopia a lo largo de los seguimientos permitió observar que a partir de la tercera y hasta la quinta semana se produce la degradación del PGA. En cambio, el Glycomer 631, que mantiene su configuración a pesar de la desaparición paulatina del PGA, comienza a fragmentarse, como resultado de su degradación, en la quinta semana, habiendo desaparecido por completo a las 6 semanas, salvo en dos animales. Wang et al^{47,61} también se han servido de este principio de integrar materiales con distinto comportamiento en proporciones concretas, para lograr un control de la degradación. En su BUS elaborado a partir de distintos ratios de PCL y PGLA, demuestran cómo una mayor presencia de PCL proporciona tiempos de degradación más prolongados^{47,61}. Adicionalmente, es probable que la ausencia de RVU en presencia del BraidStent®-H haya contribuido a que esta tasa de degradación en el modelo animal presente una variabilidad escasa y se mantenga estable en todos los ensayos.

Con respecto a la posible interferencia del recubrimiento de heparina en la degradación del BraidStent®-H, la ligera disminución del tiempo de degradación generado por esta sustancia *in vitro* en la combinación de Glycomer 631 y PGA no es significativa ni modifica ninguna de las variables analizadas. En relación con la valoración en modelo porcino, los catéteres muestran un comportamiento de degradación idéntico que el BraidStent® no recubierto, dispositivo en el que se validaron estos principios sobre los que se sustenta el comportamiento biodegradable de este diseño^{11,12}.

La elección de la degradación del BraidStent®-H de entre las 3 y las 6 semanas de permanencia, se respalda en el rango de tiempo de cateterización de CDJ empleado de forma más habitual en la práctica clínica para las indicaciones englobadas en el presente proyecto: la perforación ureteral iatrogénica y el tratamiento de la estenosis ureteral mediante endoureterotomía^{62,63}. Los seguimientos semanales de la degradación del BraidStent®-H, demuestran que esta se completa entre las 5 y las 6 semanas, lo que ha permitido a este BUS cumplir con su función como catéter ureteral bajo las circunstancias en las que ha sido evaluado. Por otro lado, ninguno de los procesos morbosos inducidos en estos modelos experimentales ha supuesto un sesgo para la tasa de degradación del BraidStent®-H, puesto que se mantiene constante en los tres ensayos, ratificando su estabilidad. Asimismo, no se observan repercusión de la degradación sobre el pH urinario, que se mantiene uniforme durante este estudio *in vivo*. De igual manera, la bacteriuria tampoco ha ejercido un impacto sobre los tiempos de degradación.

El control de la tasa de degradación de un BUS fundamentado en la combinación de materiales con distintos tiempos de hidrólisis brinda la posibilidad de diversificación de estos dispositivos, adaptando su velocidad de degradación a sus especificaciones. El fin último de esta modulación de la tasa de degradación alcanzado con el BraidStent®-H, es el de ofrecer al clínico la posibilidad

de disponer de un BUS con un tiempo de degradación determinado y adaptado a la indicación para la que se esté colocando el dispositivo.

El BraidStent®-H presenta tanto en el estudio en modelo animal como *in vitro*, una degradación paulatina dividida en dos etapas diferentes. Se degradan en primer lugar los polímeros de PGA, durante este proceso adquieren un aspecto hidratado y experimentan una decoloración a medida que se van hidrolizando. A nivel macroscópico, la desintegración del PGA se asemeja a una disolución, que tiene como resultado restos en suspensión, de apariencia viscosa. Por otro lado, el Glycomer 631 se degrada en último lugar y mantiene la integridad del BraidStent®-H durante la degradación del PGA. El resultado de su degradación consiste en fragmentos expulsables que mantienen la morfología inicial de este material. En cuanto a la seguridad de la degradación, no hay evidencias en los seguimientos del estudio *in vivo*, de que los fragmentos que se liberan generen fenómenos obstructivos. Los seguimientos mediante urografía excretora, RUPG y ultrasonografía no evidencian signos de obstrucción durante el proceso de hidrólisis de los materiales, demostrando la seguridad de la degradación del BraidStent®-H. Además, mediante ureteroscopia se observa que el tamaño de los productos generados es expulsable, dado que se comprueba mediante aspiración cómo estos pasan a través de su canal de trabajo de 4,8 Fr. Las evaluaciones mediante cistoscopia revelan la presencia en la vejiga de la orina de los productos de degradación en forma de partículas en suspensión, dotando a la orina de un aspecto turbio.

De forma análoga a la problemática de la tasa de degradación de los BUS, los fenómenos obstructivos suponen un aspecto crítico para el desarrollo de un BUS seguro y funcional^{45,57}. Tanto la migración del catéter como los fragmentos de degradación pueden generar obstrucciones con el consecuente dolor y riesgo de deterioro en la funcionalidad renal. Diversos BUS desarrollados hasta el momento se degradan por fragmentación y esta escisión del catéter tiene como resultado fracciones de dimensiones altamente variables con un gran potencial obstructivo^{4,5,11,13,21}. En respuesta a este inconveniente se han planteado distintas estrategias. Por un lado, el BUS desarrollado y analizado por el grupo de Barros et al⁴⁸, dada la naturaleza del alginato que lo compone, se degrada de forma homogénea por erosión, evitando así la presencia de fragmentos. Esta dinámica, no obstante, causa una disminución notable de la fuerza mecánica del dispositivo⁴⁸. Por otro lado, el abordaje adoptado por los BUS de Jin et al^{44,58} y de Gao et al⁴⁸ consiste en conformar entrelazados en forma de membranas o mallas con los materiales que componen los dispositivos, de manera que presenten una degradación escalonada en dos fases. La primera fase de la degradación de estos dispositivos consiste en la ruptura de los materiales que recubren y rellenan a la estructura del BUS, sin comprometer la integridad de la misma. En la segunda y última fase, una vez queda expuesta la membrana o armazón a la orina, tiene lugar su degradación completa⁴⁸.

De forma similar a la anterior, el planteamiento adoptado con el BraidStent®-H para proveer una degradación segura y no obstructiva, se fundamenta en la combinación y distribución con un criterio específico, de dos materiales con distinta tasa de degradación para conformar un BUS con diseño trenzado. La degradación se produce de forma progresiva en dos etapas gracias al uso de PGA y de Glycomer 631. Este último, de mayor permanencia, conforma la estructura del BraidStent®-H, pues se encuentra tanto en el cuerpo central como en los extremos distales. Esto le permite mantener íntegro el esqueleto del catéter durante y tras la degradación del PGA, que se dispone en el cuerpo central del BraidStent®-H, entrelazado con el Glycomer confiriéndole a este BUS una arquitectura trenzada. Este diseño y su degradación secuencial

permiten que no se produzca la desaparición repentina y en bloque del dispositivo, evitando, por un lado, que pierda su funcionalidad, y por otro, que se generen productos de degradación voluminosos que puedan tener un efecto obstructivo en el tracto urinario superior. Igualmente, con el armazón de Glycomer 631 se pretende que el dispositivo permanezca en el área intubada del uréter durante el proceso de degradación. El trenzado del catéter propiciará que las dimensiones de las fracciones resultantes de la hidrólisis del dispositivo sean inocuas. A este respecto, la cuantificación del tamaño de estos fragmentos se ha visto imposibilitada por la textura y viscosidad de los mismos, pues cualquier intento de manipularlos resultó en su desintegración.

Asimismo, las proporciones que representa el peso final de cada grupo *in vitro* con respecto a su peso inicial, mostrado en la **Tabla 6**, hacen referencia al porcentaje de catéter restante previo a su degradación completa. Valores altos de esta proporción sugieren que el catéter pierde su integridad tras una pérdida de masa menor con respecto a valores bajos en esta variable. El Glycomer™ 631 con y sin recubrimiento de heparina, se degrada cuando alcanza el 59,29% y 72,57% de su peso, mientras que las muestras de Glycomer™ 631 y PGA concluyen su degradación con pesos que suponen el 8,07% y 5,12% de su peso inicial. La interpretación de estos resultados sugiere que las dimensiones y el potencial obstructivo de un BUS es superior cuando este finaliza su permanencia con un porcentaje de masa relativamente alto con respecto a la masa del dispositivo íntegro antes de su disposición. La elección del Glycomer™ 631 y PGA ha podido proporcionar una mayor seguridad puesto que previo a su degradación completa su peso representa menos del 10% del BUS inicial.

El gradiente de degradación de distal a proximal constituye otro rasgo descrito como relevante para una degradación segura^{5,6,10,13,21}. La progresión gradual de distal a proximal de la degradación previene la obstrucción y en aquellos BUS que intuban la UUV, la desaparición temprana del extremo distal puede aliviar su consiguiente RVU asociado^{47,64}. Pese a que el sistema de anclaje distal del BraidStent®-H desaparece de forma previa al resto de su estructura, este dispositivo no presenta este gradiente retrógrado de degradación. La degradación del Glycomer 631 se produce primero en el extremo distal del BraidStent®-H debido a que se compone de una doble hélice de hebras simples del material, por lo que desaparece con mayor rapidez que el cuerpo central en el que el Glycomer 631 está dispuesto en hebras trenzadas. No obstante, esta carencia no le impide degradarse de forma favorable gracias a las características de su diseño y materiales expuestas con anterioridad.

La seguridad de un BUS también se ve comprometida cuando los fragmentos son susceptibles de ser embebidos en la pared ureteral o se produce un retraso en su eliminación⁶⁵. Los resultados anatomopatológicos de los ensayos *in vivo* manifiestan que no hay una incorporación de los restos del BraidStent®-H a la pared ureteral, constatando como era previsible, la seguridad de sus componentes. El presente estudio demuestra que la heparina no ha menoscabado la biocompatibilidad del Glycomer 631 y del PGA, ni el comportamiento de degradación que había exhibido el BraidStent® con anterioridad^{11,12}. En cuanto a la excreción de los fragmentos del catéter, el carácter intraureteral de este BUS no supuso ningún obstáculo la eliminación de los productos, que probablemente se vio favorecida por la presencia de peristaltismo distal en el 63% de los uréteres.

Un inconveniente asociado al carácter biodegradable de los BUS lo supone la pérdida de propiedades mecánicas según avanza la degradación^{48,58}. La hidrólisis de los materiales se

produce una vez entran en contacto con el medio acuoso⁵⁹, por lo que es inexorable que, con la pérdida progresiva de masa del BUS y la transformación de los materiales por efecto de la orina, haya una repercusión en sus propiedades físicas. Se describe una pérdida más prematura de la fuerza y resistencia a la tracción en catéteres de polímeros naturales, en comparación con BUS de polímeros sintéticos, con estructura trenzada mediante técnicas textiles o de *electrospinning*^{6,9,11}. Esta diferencia puede deberse a que estos últimos proporcionan la degradación por etapas que permite mantener de forma más prolongada la estructura base del dispositivo^{48,57,58}. En cuanto a su valoración, además de los test mecánicos para el análisis directo de la fuerza y resistencia del BUS, la evaluación del rendimiento del catéter posibilita determinar si los cambios físicos que se van produciendo repercuten en su funcionalidad. El protocolo de validación del BraidStent®-H no ha contemplado valorar la resistencia mecánica del mismo, por lo que se desconoce el grado de deterioro de sus propiedades, así como el momento en que comienza a producirse. En su lugar, y a diferencia del resto de estudios *in vivo* relativos a los BUS, a excepción del BUS de Li et al⁶⁵, se ha sometido a este diseño a evaluación en dos modelos experimentales de lesión ureteral. Los resultados de estos ensayos indican que a pesar de la previsible pérdida de propiedades mecánicas a lo largo de su permanencia, el BraidStent®-H cumple con las expectativas como catéter ureteral en los tres escenarios en los que se ha analizado, habiendo presentando asimismo, un comportamiento de degradación homogéneo.

En relación con el rendimiento mecánico del BraidStent®-H, la tasa total de migración exhibida a lo largo de su permanencia en este estudio experimental es del 27,8%, frente a un 33,3% de CDJ. Sin embargo, un 11% de las migraciones de los CDJ se detectan en los seguimientos de la sexta semana, momento en el que también se evidencia la degradación completa del BraidStent®-H (**Tabla 12**). El carácter biodegradable del BraidStent®-H es el responsable de esta diferencia. Al contrario que en un catéter bioestable, cuyo comportamiento es tangible durante toda su permanencia, el seguimiento preciso de la migración de un BUS se ve obstaculizado una vez se hace evidente el comienzo de su degradación, pues su estructura va a disminuir y fragmentarse de forma constante y progresiva. Por otro lado, en el análisis de esta complicación tras tres semanas de cateterización, momento en el que todos los catéteres se muestran aparentemente íntegros, el BraidStent®-H manifiesta una incidencia de migraciones mayor, aunque no significativa, en comparación con el CDJ.

La literatura científica con respecto a la incidencia de migraciones en catéteres ureterales biodegradables es escasa. En el estudio clínico de fase II ejecutado por Lingeman et al⁶⁶, se describe más de un 20% de migraciones de los dispositivos biodegradables TUDS®, consolidando a la migración como uno de los aspectos críticos relativos a la seguridad de los BUS. A nivel experimental, el dispositivo Uriprene® de primera generación generó un 16% de migración proximal y un 10,5% de migración distal, atribuibles a la debilidad retentiva de los extremos distales del dispositivo. La mejora de estos últimos logra la ausencia de migración en la evaluación *in vivo* del Uriprene® de segunda generación^{43,64}. Por su parte, el BraidStent® ha presentado en estudios anteriores en el modelo porcino, tasas de migración del 16-25% tras tres semanas de cateterización^{11,12}, que se ajustan a las tasas observadas en el presente estudio. Considerando esta correspondencia, las causas de migración son comunes para ambos dispositivos, lo que sugiere que el recubrimiento de heparina del BraidStent®-H no ha afectado negativamente a las propiedades autorretentivas de este diseño intraureteral.

En cuanto a la migraciones de catéteres ureterales bioestables, su incidencia oscila en torno al 0,1-10%, pudiendo llegar hasta al 26%^{36, 63,67-71}. La migración de los CDJ en el presente estudio

supera a la reflejada en el entorno clínico. En el curso de estos ensayos experimentales, durante las seis semanas de permanencia de los catéteres, se efectúan entre 2 y 3 seguimientos en los que cada una de las migraciones se contabiliza de forma independiente. Ante esta complicación, se procede reposicionando el CDJ en todos los casos; a diferencia de la práctica clínica, en la que la migración se detecta a raíz de la sintomatología del paciente y con frecuencia se opta por la retirada del dispositivo⁷¹.

Los resultados referentes a la migración a las 3 semanas sugieren una tendencia ligeramente mayor del diseño BraidStent®-H a migrar con respecto a los CDJ control. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, la comparativa entre el CDJ y el BraidStent®-H en términos de migración no es aplicable de forma directa. En un dispositivo cuyo fin es su desaparición progresiva y completa, no es posible definir con exactitud esta complicación en las últimas etapas del proceso. En relación a las causas de migración del BraidStent®-H, además de los factores que influyen en la migración de los CDJ estándar, que incluyen los movimientos del propio paciente y la mera presencia del catéter en el sistema colector superior⁷², se suma de nuevo el riesgo que implica su naturaleza biodegradable. A medida que los materiales que componen un catéter biodegradable se van hidrolizando con la orina, este pierde estabilidad y fuerza mecánica, repercutiendo en su resistencia a la tracción⁴⁸. A pesar de que en este estudio la degradación se hace manifiesta pasadas las 3 semanas, con una reducción evidente de su masa, no se puede afirmar con certeza que hasta ese momento el BraidStent®-H mantuviera su estabilidad y propiedades físicas intactos. Una vez insertado, el catéter entra en contacto con la orina, el medio acuoso responsable de su hidrólisis. Es probable que la degradación esté teniendo lugar desde etapas iniciales, comprometiendo la resistencia a la migración de los BraidStent®-H, aunque estos se muestren intactos en las pruebas de imagen.

Si bien el dispositivo pierde sus propiedades mecánicas de forma impalpable a lo largo de su degradación, esto no trasciende en su rendimiento como catéter ureteral. La dinámica de degradación y el tiempo de permanencia del BraidStent®-H se adecúan a sus indicaciones y las migraciones no ocasionan complicaciones. Los sistemas de anclaje del BraidStent®-H, cuyo objetivo es la prevención de su desplazamiento, han manifestado su efectividad, de forma que todas las migraciones acontecidas, al contrario que con los CDJ, consistieron en una ligera desituación del catéter, que no comprometió en ningún caso la intubación de la UPU en el ensayo A, ni de la zona de uréter proximal correspondiente con la zona de cicatrización en los ensayos B y C.

El sistema de anclaje distal del BraidStent®-H provoca que durante la primera y tercera semana de seguimiento, se detecte mediante ureteroscopia la aparición de un crecimiento de aspecto polipoide en la zona del uréter donde se asienta. Aparece prácticamente en todos los uréteres con este dispositivo y se va atenuando de manera simultánea a la degradación de los catéteres. A partir de las 6 semanas, este hallazgo, al igual que los BraidStent®-H, ha desaparecido por completo. Este crecimiento carece de efecto obstructivo, tal y como sugiere la imagen endoscópica de la lesión, en la que se aprecia que no produce una oclusión de la luz ureteral. Asimismo, no provoca ningún perjuicio sobre el drenaje urinario, evidenciado por la progresión de los grados de hidronefrosis a lo largo del estudio de forma análoga a las unidades nefroureterales con CDJ, así como por las imágenes fluoroscópicas de esa sección ureteral obtenidas mediante urografía excretora y RUPG. A nivel anatomopatológico, no hay hallazgos reseñables en la sección de uréter correspondiente con la presencia de la doble hélice distal durante el tiempo de permanencia del BraidStent®-H.

La imagen ureteroscópica de este crecimiento polipoide guarda cierta semejanza con la de la hiperplasia urotelial asociada al empleo de *stents* metálicos segmentarios y al Resonance® (Cook Medical, EE.UU.)^{73,74}. La hiperplasia urotelial se ha descrito como uno de los principales obstáculos para la implantación de los *stents* metálicos como modalidad terapéutica en el tracto urinario superior⁷³. Esta hiperplasia, cuya etiopatogenia permanece incierta a día de hoy, comienza inicialmente como una lesión urotelial que progresa con el tiempo de cateterización, provocando asimismo un daño de la capa muscular, lo cual puede derivar incluso en una afectación de la actividad peristáltica del uréter^{73,75}. En cuanto a sus posibles causas, se consideran entre las más probables, la interacción del urotelio con el *stent* y de este con el segmento ureteral distal contiguo, que mantiene su peristaltismo inalterado^{76,77}. De forma similar, este crecimiento polipoide se origina como resultado de la fricción del extremo distal del BraidStent®-H con el urotelio, a lo que puede haber contribuido el mantenimiento de peristaltismo distal inmediatamente a continuación de este. No obstante, al contrario que la hiperplasia urotelial asociada a los *stents* metálicos, que tiene un alcance histológico a largo plazo y que conduce al fracaso de los dispositivos, este crecimiento polipoide es de carácter transitorio y no trasciende más allá de los hallazgos ureteroscópicos durante la primera y tercera semana de permanencia. Por lo que esta complicación, que no es detectable en el fin de estudio a las 20 semanas, carece de impacto urodinámico y anatomopatológico. Esto indica que el extremo distal del BraidStent®-H le permite cumplir con su función autorretentiva sin repercusiones sobre la funcionalidad renal y drenaje urinario.

En referencia a la capacidad antirreflujo del BraidStent®-H se valoran los resultados globales de los tres ensayos que conforman el estudio experimental *in vivo*, puesto que la tendencia de la variable RVU es un reflejo de las características intrínsecas del CDJ y del BraidStent®-H (**Tabla 13**). Se aprecia una ausencia total de RVU en presencia del BraidStent®-H, mientras que con el CDJ se detecta la aparición de RVU desde la primera semana tras su colocación. El reflujo se produce durante toda la permanencia del CDJ, con una incidencia máxima de hasta un 72% a las 6 semanas. Una vez retirados los catéteres bioestables, continúa produciéndose RVU en este grupo, que adquiere una pauta decreciente a lo largo de las semanas hasta alcanzar su valor mínimo, del 5,56% a las 20 semanas de estudio. En relación con sus grados, el RVU acontecido con el CDJ es mayoritariamente de bajo grado, categorizado como grado I en el 85,42% de los casos, mientras que el 14,58% restante se corresponde únicamente con un grado II⁷⁸.

El tiempo de cateterización representa un factor de riesgo en esta aparición de RVU asociada a los CDJ^{79,80}, dado que se observa que a medida que se prolonga su permanencia, aumentan tanto la incidencia de este fenómeno como su grado. Los 7 casos de RVU de grado II detectados en este estudio tienen lugar exclusivamente en el seguimiento de las seis semanas, que se corresponde con el tiempo máximo de cateterización de este estudio, momento en el que también se manifiesta la tasa máxima de RVU. No se produce una desaparición instantánea de este efecto adverso con la retirada del dispositivo responsable de su aparición. Esto se debe a que el CDJ provoca una marcada distensión muscular y dilatación de la luz ureteral, que no desaparecen inmediatamente tras su retirada, habiéndose descrito con anterioridad este efecto bajo condiciones experimentales⁸¹.

El RVU se ha identificado, junto con el efecto abrasivo e irritativo del extremo distal del CDJ, entre los principales responsables el deterioro de la calidad de vida de los pacientes cateterizados⁸². Además, el incremento de presión intrapiélica que acompaña al RVU se relaciona con la aparición de dolor lumbar^{83,84}. Este efecto adverso se desencadena a partir de

la pérdida de tono muscular e incompetencia del mecanismo antirreflujo de la UUV, originadas por la presencia de catéter en uréter distal y UUV^{80,81}. El actual estudio experimental nos ha permitido demostrar que en unidades nefroureterales cateterizadas con el diseño intraureteral BraidStent[®]-H, la ausencia de catéter en el uréter intramural mantiene intacto el mecanismo antirreflujo de la UUV. Previniendo así, la aparición de RVU y con ello, probablemente también la consecuente sintomatología que este induce.

En cuanto a este efecto antirreflujo del BraidStent[®]-H, a diferencia de otros catéteres ureterales antirreflujo^{5,90,91}, que evidencian una reducción del RVU, el BraidStent[®]-H suprime totalmente la aparición de este fenómeno. Los CDJ con membrana antirreflujo acoplada a su extremo distal se han sometido a estudios clínicos que evidencian una reducción significativa del RVU, aunque no se refleja una relación directa entre esta reducción y una mejoría de la sintomatología de los pacientes^{88,89}. Asimismo, la válvula antirreflujo desarrollada por Park et al⁹⁰, también exhibe una reducción significativa del RVU. No obstante, estos diseños se basan en el acoplamiento de un dispositivo al extremo distal de un CDJ, por lo que inhiben el reflujo intraluminal, pero no logran impedir el reflujo extraluminal acontecido por la presencia del propio catéter. De igual manera, los denominados *suture stent* o monojoita con hilo distal, también han demostrado su potencial antirreflujo⁹¹⁻⁹³, pero la presencia de la sutura atravesando el orificio ureteral perpetúa nuevamente la incompetencia del mecanismo antirreflujo de la UUV. El diseño estrictamente intraureteral del BraidStent[®]-H supone una clara ventaja frente a estos anteriores, porque al prescindir de la totalidad del extremo vesical del catéter, elimina el origen del reflujo. De acuerdo con la literatura científica, es el único catéter antirreflujo que ha alcanzado, a nivel experimental, una erradicación completa de este efecto adverso, puesto que el BUS antirreflujo segmentario validado por Lumiaho et al⁵⁶, a pesar de su localización intraureteral, manifiesta cierta incidencia de RVU en todas las fases de su estudio.

En cuanto a las ventajas que supone la ausencia de RVU, aunque la etiología del dolor asociado a los CDJ no haya sido completamente elucidada hoy día, el reflujo se relaciona de forma asidua en la literatura científica con la aparición de este síntoma en los pacientes^{94,95}. Es previsible que la ausencia de este fenómeno mitigue las molestias ocasionadas por estos dispositivos. El cese de la acción irritativa del catéter sobre orificios ureterales y trígono vesical, proporcionado también por la supresión del extremo distal en el BraidStent[®]-H, contribuye a esta disminución del dolor derivado del uso de catéteres ureterales. La naturaleza preclínica del presente estudio impide valorar la repercusión directa de esta ausencia de RVU en la sintomatología y bienestar de los pacientes cateterizados. No obstante, la eliminación de los fenómenos postulados como responsables del dolor y sintomatología asociada a los CDJ, tendrá beneficios potenciales en la calidad de vida de los individuos.

Se ha descrito también que el RVU favorece la entrada de microorganismos en el sistema colector superior, y en conjunción con UTI, incrementa el riesgo de pielonefritis y su consecuente nefropatía por reflujo^{93,96,97}. La capacidad antirreflujo del BraidStent[®]-H genera por tanto una menor susceptibilidad a infecciones ascendentes, lo que se ha reflejado en la inexistencia de UTI sintomática en este estudio, favorecida también por el mantenimiento del peristaltismo distal, que garantiza el flujo de la orina hacia la vejiga. Por otro lado, la degradación de este BUS también ha podido verse beneficiada por esta dirección exclusivamente anterógrada de la orina, proporcionada por las propiedades antirreflujo y de motilidad ureteral distal de este BraidStent[®]-H. El RVU puede alterar la tasa de degradación de un catéter biodegradable *in vivo*, generando incongruencias con los resultados obtenidos con los mismos

dispositivos en condiciones *in vitro*, y promoviendo fenómenos obstructivos por la demora de la evacuación de los fragmentos⁵⁹. Estos dos últimos inconvenientes no han tenido lugar en el presente estudio, en el que se ha observado una degradación segura y controlada que ha permitido al BraiStent®-H cumplir con sus especificaciones.

Además de sus repercusiones en la tasa de RVU, la disposición de los catéteres provoca a lo largo de su permanencia *in vivo*, una alteración en la actividad contráctil ureteral que se refleja de forma dispar en cada tipo de dispositivo. Los CDJ provocan una ausencia total de peristaltismo del 96,43%, mientras que el 63,06% de los uréteres cateterizados con BraidStent®-H, mantienen el peristaltismo en la zona de uréter distal al dispositivo. La valoración fluoroscópica de la motilidad ureteral efectuada en el presente estudio permite analizar la frecuencia y apariencia de estas ondas peristálticas distales, evidenciando que los valores observados son comparables a los obtenidos en las evaluaciones basales de los animales. Esto indica que el peristaltismo presente con este diseño intraureteral es efectivo, se aprecia una actividad contráctil distal al área ureteral intubada, coordinada y anterógrada, que produce una coaptación completa de las paredes y el avance de contraste hacia la vejiga. El 100% de los uréteres de ambos grupos recuperan peristaltismo a partir de la 8 semana de seguimiento, aunque en el caso del CDJ no es hasta la semana 12 que las ondas recuperan una frecuencia equiparable a la basal.

En cuanto a esta evaluación del peristaltismo, si bien los estudios electromiográficos representan la herramienta de elección para el análisis de la contractilidad y actividad fascicular del uréter^{72,81}, estas pruebas no fueron contempladas en el presente proyecto debido a su invasividad, pues implican tomar medidas directamente sobre el uréter⁷². En cambio, se optó por la urografía excretora que permitió valorar la presencia de peristaltismo y su frecuencia, y la dirección y morfología de las ondas peristálticas, variables que informan acerca de la efectividad de la actividad contráctil ureteral.

El cese del peristaltismo asociado a los CDJ se produce porque la presencia de un cuerpo extraño en el uréter desencadena, además de un trastorno en la dinámica del flujo urinario, una perturbación en su actividad miogénica. La causa de este proceso reside en la disfunción de las células musculares lisas ureterales, generada por la inflamación y distensión muscular que provoca la presencia del dispositivo⁸¹. Inicialmente, tras la colocación de un catéter ureteral, tiene lugar una etapa de hiperactividad contráctil, seguida de una disminución progresiva de la frecuencia de las ondas hasta su desaparición completa^{72, 81,98}. Esto se traduce en una disminución de la contractilidad del músculo liso ureteral, un engrosamiento de la pared, dilatación de la luz ureteral y finalmente en la interrupción de su actividad peristáltica⁸¹. La interrupción del transporte activo de la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga que proporcionaba el peristaltismo ureteral, provoca que el drenaje urinario quede supeditado a un flujo pasivo, gobernado por la diferencia entre las presiones intrapiélica y vesical¹. El estasis urinario que provoca esta condición va a favorecer la proliferación microbiana, lo que predispone a un mayor riesgo de colonización del dispositivo y de UTI ascendente^{20,51}. Asimismo, la ralentización de flujo de orina hacia la vejiga puede incrementar el efecto obstructivo del catéter, que en el caso del presente estudio se ha reflejado en grados de hidronefrosis ligeramente superiores, aunque no de forma significativa, en los grupos control. El 3,6% de los uréteres con CDJ que presentaron peristaltismo no están completamente exentos de estas repercusiones debido a que en presencia del catéter, al no haber una coaptación total de las paredes ureterales, las ondas peristálticas que se generan son incompletas, haciendo que se produzca un transporte de la orina previsiblemente deficiente^{98,99}.

Por su parte, el mantenimiento de la actividad eléctrica del uréter en presencia del BraidStent®-H puede ser debida a las *células intersticiales especializadas de Cajal (ICC-like)*, presentes en el tejido muscular ureteral¹⁰⁰⁻¹⁰³. Estas células presentan potenciales de acción y actúan como punto de integración proporcionando la conducción de señales eléctricas entre las *células marcapasos especializadas* y las *células no marcapasos*. No obstante, en otras regiones del uréter actúan a modo de marcapasos latentes, como se ha observado en uréteres que han sufrido escisiones quirúrgicas y lesiones¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. La presencia del BraidStent®-H en uréter proximal provoca una ausencia de la señal de las *células marcapasos especializadas*, que desencadenan la onda peristáltica, y en estas circunstancias, las células *ICC-like* podrían estar comportándose de forma independiente, siendo responsables de la iniciación y propagación de la peristalsis ureteral a nivel distal^{102,103}.

En base a lo anterior, un uréter con peristaltismo distal proporciona un transporte más eficiente de la orina en comparación con un uréter aperistáltico. Por tanto, si un BUS preserva la motilidad ureteral distal, se facilitará la expulsión de sus fragmentos de degradación, evitando incidentes retentivos, así como reduciendo el efecto obstructivo del catéter en el tracto urinario superior. El BUS segmentario helicoidal de SR-PLGA desarrollado por Lumiaho et al^{55,56}, demuestra propiedades superiores de drenaje con respecto a un CDJ, sin causar ninguna obstrucción ureteral. Una interpretación de estos resultados positivos es que, además del descenso de la incidencia de RVU, el mantenimiento del peristaltismo distal gracias a la diseño intraureteral, favorece el drenaje urinario y la evacuación de los productos de degradación^{55,56}. Del mismo modo, la evaluación de la degradación del BraidStent®-H no evidencia fenómenos obstructivos. Es reseñable que, durante los seguimientos endoscópicos, la presencia de fragmentos de degradación en el uréter es anecdótica con respecto a la observada en la vejiga urinaria, que presentaba generalmente una gran turbidez urinaria y multitud de partículas en suspensión procedentes de la degradación de los polímeros que componen el BUS evaluado. Esta evacuación de forma eficiente de la orina hacia la vejiga proporcionada por la peristalsis repercute asimismo en una menor probabilidad de crecimiento bacteriano a nivel ureteral en contraste con la acontecida con un CDJ^{20,51}. Si bien es cierto que el BraidStent®-H en este estudio ha presentado tasas reseñables de bacteriuria, ningún animal ha desarrollado infección urinaria sintomática. Es probable que, tanto la ausencia de RVU, como el peristaltismo distal hayan intervenido en esa prevención de UTI.

El mantenimiento del peristaltismo distal puede también tener un efecto beneficioso para la mejora de las molestias asociadas a los CDJ. El mantenimiento de un peristaltismo análogo al analizado en condiciones basales, brindado por la ausencia del extremo distal, refleja un comportamiento miogénico ureteral fisiológico. Dado que el dolor y la sintomatología urinaria referidos por los pacientes con CDJ vienen dados en gran medida por los espasmos ureterales alrededor del catéter, sumados a la irritación del trígono vesical y la contracción involuntaria del detrusor, la evidencia sugiere que un uréter con peristalsis es menos susceptible de sufrir espasmos¹¹⁰⁻¹¹³. Adicionalmente, las contracciones originadas a nivel distal por la presencia del extremo distal del dispositivo provocarán previsiblemente mayor dolor con respecto a las de segmentos más proximales, debido al incremento de densidad nerviosa ureteral, de proximal hacia distal^{111,114}. Para paliar estos síntomas, está indicados los fármacos alfa bloqueantes y anticolinérgicos, pues actúan sobre los receptores alfa adrenérgicos y muscarínicos ubicados en uréter distal, UUV, trígono y detrusor vesical, induciendo su relajación^{111, 113,115}. Este peristaltismo distal, por tanto, podría venir acompañado de una reducción del dolor y STUI, debido a que se ha suprimido el factor que afecta a todos ellos. Esto ofrecería, asimismo, la

supresión del consumo de fármacos alfa bloqueantes y anticolinérgicos debido a que el BraidStent®-H no provoca una disrupción de la conducción eléctrica ureteral, ni estímulos dolorosos e irritativos, en sus receptores diana.

Los hallazgos relativos a la valoración cistoscópica de los orificios ureterales mediante UOscore y al análisis anatomopatológico de la UUV, revelan que se produce un daño más grave en el orificio ureteral y el trigono vesical de los animales con CDJ. A la semana de la colocación de los catéteres, se produce un incremento significativo de los grados de daño macroscópico en los orificios ureterales con CDJ, en comparación con el BraidStent®-H, con el que el 98,72% de los uréteres están exentos de daño. La imagen cistoscópica en el caso del CDJ se corresponde con la aparición de un tejido inflamatorio pseudopapilar y la dilatación de los orificios ureterales, que se categoriza en su mayoría como grados UO₁, y UO₂ de esta escala¹¹⁶. Una vez se retira el CDJ, los grados disminuyen a lo largo de los seguimientos y aunque su incidencia dejar de ser significativa con respecto a los animales con BraidStent®-H, el daño macroscópico en la UUV y trigono vesical continúa siendo patente hasta el final del estudio. Los resultados anatomopatológicos reflejan que el traumatismo generado por parte del CDJ durante las 6 semanas de cateterización, ha provocado una lesión histológica detectable a las 20 semanas de estudio. El daño por parte del CDJ es significativamente superior al del BraidStent®-H y produce una mayor afectación del urotelio, inflamación de la pared, fibrosis de la lámina propia y de la capa muscular. Sin embargo, también se detectan grados de lesión en la UUV en presencia del BraidStent®-H, aunque los índices histológicos correspondientes a este último engloban únicamente cambios leves.

La existencia de un extremo distal vesical en el CDJ es la responsable de este fenómeno y de la diferencia con respecto al catéter intraureteral BraidStent®-H. Su presencia en uréter distal, atravesando la UUV y descansando sobre el trigono vesical, además de generar cambios funcionales en el peristaltismo y provocando la aparición de RVU, ocasiona cambios morfológicos^{117,118}. Un catéter ureteral actúa como un cuerpo extraño alojado en el tracto urinario, desencadenando una rápida reacción inflamatoria urotelial de aspecto polipoide en el orificio ureteral y trigono vesical, tal y como se ha observado en estos ensayos experimentales^{91,116}. A nivel histológico, se origina tejido hiperplásico, edema urotelial, engrosamiento de la pared, y a partir de las 4-6 semanas de permanencia, cistitis polipoide^{12,116,119}. Estos cambios causados por la irritación y abrasión del urotelio, unidos a la estimulación del músculo detrusor y del trigono vesical ocasionada nuevamente por el extremo distal del CDJ, se relacionan con la aparición de STUI, hematuria y dolor^{38,120}. En cuanto a su evolución, de igual manera que en EL presente estudio, se ha descrito que tras la retirada de los dispositivos las lesiones persisten hasta el posterior restablecimiento del urotelio y de la funcionalidad del CDJ, por lo que mientras exista daño a ese nivel, es probable que se dé la concurrencia de los síntomas citados anteriormente^{120,121}.

Dado que los efectos irritativos del extremo distal de un CDJ, responsables de gran parte de las molestias asociadas a los CDJ, se reflejan tanto a nivel macroscópico como histológico, es razonable que la reducción de la interacción catéter-urotelio de la UUV y trigono vesical proporcione una mejor tolerancia a los catéteres ureterales. El carácter intraureteral del BraidStent®-H ha logrado disminuir de forma significativa el grado de lesión a este nivel en este estudio experimental *in vivo*. A pesar de que los síntomas urinarios y el dolor no son variables cuantificables en el modelo porcino, es previsible que el menor daño en la UUV causado por el BraidStent®-H se traduzca en una menor intensidad de la sintomatología sufrida por los

pacientes. Esta hipótesis que relaciona la reducción de material en la UUV y trigono vesical con la mejora del bienestar de los pacientes, cuenta con el respaldo de diversos estudios clínicos. Por un lado, en los catéteres JFil® y MiniJFil®, la sustitución del extremo distal por un hilo de sutura resulta en una reducción significativa del dolor y de los síntomas urinarios⁹¹. Por otro lado, Yoshida et al¹²² al evaluar de forma comparativa un catéter intraureteral frente a un CDJ, demostrando la funcionalidad de este diseño y su capacidad para reducir el impacto de los CDJ en la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, considerando la menor repercusión tisular del BraidStent®-H sobre la UUV y el trigono vesical, y la supresión completa del RVU que este proporciona, este dispositivo presenta un gran potencial para mitigar las molestias asociadas a los catéteres ureterales convencionales.

En cuanto al 1,28% de incidencia de grado UO₁ en los modelos cateterizados con BraidStent®-H, es debida a la interferencia que sufre la UUV durante todos los seguimientos, en los que se procede a la cateterización ureteral y a la realización de ureteroscopias. Este daño es resultado de la iatrogenia causada por esa instrumentalización, y su aparición en este estudio *in vivo* se encuentra dentro de los límites reflejados en la literatura científica con respecto a las tasas de iatrogenia en procedimientos ureteroscópicos^{123,124}. Los índices histológicos correspondientes al BraidStent®-H son también atribuibles a esta manipulación de los orificios ureterales. Gracias a la ausencia de catéter en esa zona, la magnitud de la lesión no supera el índice 1, que engloba cambios leves. En efecto, en todos los ensayos, el índice histológico global es aproximadamente dos veces mayor en la presencia del CDJ con respecto al BraidStent®-H.

En relación con los resultados del ensayo A, se efectúa el estudio comparativo del BraidStent®-H en un modelo porcino sano, con el objetivo de determinar si este diseño de BUS recubierto presenta un rendimiento como catéter ureteral equiparable al dispositivo estándar empleado en urología, el CDJ. Para que un BUS sea ideal, tiene que, además de aunar una degradación segura y controlada y un impacto reducido en la calidad de vida de los pacientes, cumplir con la función para la que ha sido desarrollado. Es necesario, por tanto, analizar si las bondades alcanzadas por este diseño BraidStent®-H le permiten cumplir con las funciones propias de un catéter ureteral. En este ensayo se valoran la evolución de los diámetros ureterales y el grado de hidronefrosis como indicadores de la dilatación pasiva y capacidad de drenaje urinario generados por el BraidStent®-H, respectivamente.

El mecanismo de acción de los CDJ, se basa en la dilatación pasiva que provocan en la luz del uréter, proporcionando una vía de drenaje de la orina desde riñón hasta vejiga aliviando así, procesos obstructivos¹²⁵. Esta dilatación pasiva tiene su origen en la disfunción miogénica ureteral que se produce tras la disposición del catéter⁸¹. De manera simultánea a la afectación de la contractilidad ureteral, tiene lugar el engrosamiento y distensión de la pared, que se manifiestan finalmente como una dilatación de la luz ureteral⁸¹. La dilatación pasiva ureteral ha sido evaluada mediante el análisis de los diámetros de la UPU medidos con fluoroscopia continua a lo largo de este ensayo. Los resultados manifiestan que se produce una dilatación significativa de todos los uréteres de ambos grupos tras la disposición de los catéteres, y que esta desaparece de forma progresiva una vez se han retirado, sin llegar a restablecerse con respecto a los basales. Esta evolución de los valores de diámetro de la UPU se desarrolla de forma equivalente en el grupo control y en el grupo de estudio, indicando que ambos catéteres exhiben la misma acción de dilatación pasiva de la luz ureteral. Esto sugiere que el BraidStent®-H posee una funcionalidad equiparable a un CDJ en cuanto a distensión ureteral. No obstante, no constan entre estas capacidades del BraidStent®-H, la relajación de la UUV y del orificio

ureteral¹²⁶. Esto se debe a que el carácter intraureteral estricto de este diseño exige que, a pesar de tener una longitud susceptible de variar, el extremo distal se mantenga siempre 2-4 cm por encima de la UUV. La dilatación de la UUV y uréter distal resulta imprescindible para la expulsión de fragmentos litiásicos hasta la vejiga y para paliar los procesos obstructivos a ese nivel¹²⁶. Estas circunstancias quedan excluidas de las indicaciones del BraidStent®-H, cuyo rango es por tanto más específico en contraste con la universalidad del CDJ.

Con respecto al efecto obstructivo de los dispositivos, la evaluación nefrosonográfica reveló un aumento significativo del grado de hidronefrosis una vez se colocan ambos catéteres y durante toda su permanencia en el tracto urinario. El CDJ presenta significativamente mayores grados a las tres semanas, manifestando mayor efecto obstructivo que el BraidStent®-H. Se observa asimismo, aunque sin significancia estadística, una demora en el restablecimiento de los valores de hidronefrosis en el grupo control pasadas las 6 semanas de permanencia. La mera presencia de un cuerpo extraño en el tracto urinario superior puede tener un efecto obstructivo, que se traducirá en un ascenso del grado de hidronefrosis^{37, 98, 127-129}. El incremento ligeramente mayor del grado de hidronefrosis en presencia del CDJ con respecto al BraidStent®-H puede estar motivado por el incremento de la presión intrapiélica causado por el RVU y la ausencia de peristalsis ureteral⁹⁸. De características similares al BraidStent®-H, el catéter segmentario biodegradable de Lumiaho et al⁵⁶ también muestra una capacidad de drenaje de orina más favorable que un CDJ estándar. La superioridad de estos dos diseños frente al CDJ en este parámetro, no se debe solamente a su localización intraureteral, sino también a su naturaleza biodegradable. La degradación en el presente estudio se completa a las 6 semanas, habiéndose detectado macroscópicamente su inicio a las 3 semanas. La desaparición progresiva del catéter disminuye su masa y volumen, de manera que en algún momento de la degradación, el dispositivo deja de ejercer una acción obstructiva. En cambio, el CDJ bioestable se mantiene evidentemente íntegro durante la totalidad de las 6 semanas de permanencia, por lo que no es hasta después de su retirada en ese seguimiento, que comienzan a recuperarse las unidades nefroureterales del grupo control. No obstante, a excepción de los hallazgos del seguimiento de las 3 semanas, de acuerdo con los valores y la evolución de este parámetro, los dos catéteres se comportaron de forma similar en cuanto a la ausencia de afectación renal.

Adicionalmente, la diferencia de calibres entre ambos dispositivos es una causa probable de que el CDJ presente una repercusión mayor en el flujo de orina. Dado que a partir de las 17-48 horas el drenaje urinario acontece de forma pasiva y exclusivamente extraluminal¹³⁰⁻¹³², un catéter de mayor diámetro proporcionará un menor flujo de orina debido al volumen que ocupa proporcionalmente dentro de la luz ureteral. En el caso del presente estudio, el calibre del CDJ de 4,7 Fr es un 36,17% superior al del BraidStent®-H de 3 Fr, lo que ha podido contribuir en la incidencia de mayores grados de hidronefrosis durante su permanencia. En cuanto a la elección del diámetro del CDJ de 4,7 Fr frente a un diámetro estándar de 6-7 Fr, se efectúa con el objetivo de establecer una comparativa más directa con el BraidStent®-H y minimizar, en la medida de lo posible, el sesgo que supone una mayor diferencia de calibre en el análisis del efecto obstructivo de los dispositivos^{76, 133, 134}. No obstante, no se considera el uso de un CDJ de 3 Fr debido a que su uso se circunscribe principalmente a los pacientes pediátricos¹³⁵, mientras que el BraidStent®-H está indicado para su empleo tanto en adultos como en niños. Mediante esta elección, los resultados de este estudio comparativo permiten extraer conclusiones trasladables a la urología clínica pediátrica y de adultos, abarcando asimismo un mayor rango de literatura científica en su discusión.

Finalmente, el impacto anatomopatológico del BraidStent®-H a nivel de uréter proximal no difiere del provocado por el CDJ. Se evidencian, de acuerdo con la escala de valoración semicuantitativa histológica, cambios leves en la integridad de la capa muscular. Igualmente, en todos los parámetros evaluados, los índices son ligeramente menores en los uréteres cateterizados con este BUS, aunque no de forma significativa. Por consiguiente, el BraidStent®-H exhibe la misma acción histológica sobre un uréter sano que un CDJ. Esto indica que los polímeros y co-polímeros biodegradables, generan una reacción tisular leve a nivel de uréter proximal, detectable 14 semanas tras su degradación.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que el catéter biodegradable BraidStent®-H cumple con las expectativas de un CDJ en el tracto urinario superior porcino, con los beneficios proporcionados por su carácter biodegradable e intraureteral y su capacidad antirreflujo. Se comporta de forma análoga a un CDJ en cuanto a drenaje urinario y dilatación pasiva ureteral, causando menores grados de hidronefrosis, lo que puede indicar un efecto menos obstructivo por parte del BraidStent®-H en comparación con el CDJ. Los antecesores a este diseño, el BraidStent® y el prototipo BraidStent® bioestable mostraron resultados similares a los del presente estudio y de forma comparativa con un CDJ^{11,116}. Así pues, el recubrimiento de heparina es seguro y mantiene la funcionalidad alcanzada en validaciones anteriores con el diseño y materiales que componen el BraidStent®-H.

Una vez evaluado en el modelo porcino sano, y habiendo demostrado la seguridad de su degradación y un drenaje de la orina idóneo, se ha puesto a prueba la capacidad funcional del BraidStent®-H en el ensayo B. Este ensayo reproduce un escenario patológico susceptible de ser tratado mediante un catéter ureteral intraureteral: una perforación ureteral iatrogénica a nivel de uréter proximal. La zona dañada se mantiene intubada por el catéter, cuyo objetivo es mantener el drenaje de orina, favorecer la cicatrización y prevenir la formación de urinoma, de manera equivalente a un CDJ.

La evaluación comparativa del BraidStent®-H frente a un CDJ en afecciones urológicas exige una homogeneidad del modelo de proceso morboso inducido en los animales. Asimismo, es necesario que el grupo control del estudio se corresponda con el tratamiento estándar indicado para dicho padecimiento, como lo es en este caso, la disposición de un CDJ tras una perforación iatrogénica ureteral¹³⁶⁻¹³⁸. Las perforaciones se llevaron a cabo con éxito, evidenciado mediante su diagnóstico intraoperatorio a través de la extravasación de contraste vía RUPG. El 71% de lesiones se corresponden con un grado 3 de la escala PULS, mientras que el 29% restante se determina como grado 4. El tratamiento descrito para estas lesiones consiste en, efectivamente y de acuerdo con la categorización empleada, la colocación de un CDJ, durante 3-4 semanas para las lesiones de grado 3; y durante un periodo de 6 a 8 semanas para las de grado 4^{76, 137,139}. De igual modo, Traxer et al¹³⁸ recomiendan para el tratamiento de una perforación ureteral de estas características, un tiempo de cateterización de entre 3 y 6 semanas, lo cual se corresponde con el rango de degradación preestablecido para este BraidStent®-H, y con la permanencia de los CDJ en este ensayo. Para las perforaciones de estos grados, el tratamiento de elección para asegurar el drenaje urinario y frenar la extravasación, es la disposición de bien un CDJ, o de una nefrostomía percutánea¹³⁶. No obstante, cuando al igual que en el presente estudio, las perforaciones se diagnostican de forma intraoperatoria, la extravasación de orina no es aún sustancial y la disposición de un CDJ va a representar la primera opción terapéutica, que proporciona además, una disminución del riesgo de un posterior desarrollo de estenosis ureteral¹³⁶.

Los tratamientos de las perforaciones de estos modelos mediante la colocación del CDJ y del BraidStent®-H, proporcionan un éxito del 95,8% y 87,5%, respectivamente. Se aprecia una superioridad, aunque no significativa, en la tasa de éxito correspondiente con el CDJ. A pesar de esto, ambos valores se ajustan a lo observado en las series clínicas publicadas relativas a perforaciones ureterales intraoperatorias tratadas con la disposición de un CDJ, que muestran una resolución de las mismas del 80%-94,8%^{63,140-142}. La valoración del éxito en las intervenciones de este ensayo se lleva a cabo mediante el análisis de los grados de hidronefrosis, tendencia de los diámetros ureterales, presencia de fibrosis periureteral y el desarrollo de urinomas. Los grados de hidronefrosis progresan de manera análoga con ambos dispositivos, siendo por tanto el rendimiento del BraidStent®-H en términos de drenaje urinario, equiparable al CDJ control. De igual manera, la evolución de los diámetros ureterales indica que ambos grupos muestran un incremento significativo del diámetro ureteral en la zona de lesión debido a la remodelación causada por la cicatrización por segunda intención y el efecto de la intubación por parte de los dispositivos, siendo estos diámetros ligeramente superiores en el grupo de estudio. Considerando que no existen diferencias en estas variables, y que no existe una correlación entre los grados de PULS y la aparición de fibrosis periureteral con las tasas de éxito alcanzadas con cada dispositivo, la disparidad no significativa en esta variable se debe a una mayor incidencia de urinoma en presencia del BUS BraidStent®-H.

En referencia a esta complicación, a la semana de cateterización, se observan tres urinomas en los animales con BraidStent®-H, frente a uno en el grupo control. Estas colecciones perirrenales son de pequeño tamaño, salvo una de las originadas con el BraidStent®-H, cuyas dimensiones obligaron a su drenaje percutáneo¹⁴³. Este urinoma tratado supone una incidencia del 8,3% con respecto al total de animales y desaparece por completo en el seguimiento de las 6 semanas, al igual que las colecciones no tratadas, que se reabsorbieron sin complicaciones. Las tasas de aparición de esta complicación en ambos grupos, superan a las descritas en la bibliografía científica, que oscilan entre el 1% y 3,2%^{11,7,12}. Mientras que las series clínicas contemplan la incidencia global de esta complicación en todos los individuos, independientemente de si han sufrido lesiones ureterales y de su grado; este ensayo reproduce una perforación de grado 3-4 en el 100% de los sujetos de estudio o cual aumenta la probabilidad de aparición de esta complicación.

En cuanto a la diferencia en la tasa de urinoma entre el CDJ y el BraidStent®-H, no es significativa y se podría deber a la ausencia de canal interno en este último. El canal interno puede haber promovido una tasa menor de urinoma, puesto que proporciona un flujo urinario intraluminal aislado de la discontinuidad producida en la pared ureteral^{98, 127,146,147}. El flujo intraluminal resultaría ventajoso para el drenaje de orina durante las primeras horas tras la colocación del CDJ, reduciendo la probabilidad de extravasaciones de orina que requieran su consecutivo drenaje percutáneo¹⁴³. No obstante, cuando se produzca la obstrucción del canal interno del CDJ por depósito de sedimento urinario, circunstancia que puede acaecer durante las primeras horas tras su colocación, cesará el drenaje por esta vía y pasará a darse exclusivamente alrededor de los catéteres^{98, 127, 130-132,146,147}, de igual manera a como acontece con el BraidStent®-H desde el inicio. El diseño BraidStent®-H, en la reducción de su calibre y desarrollo de su arquitectura trenzada, ha prescindido de canal interno en su cuerpo central. Esta modificación ha podido provocar un detrimento no significativo en las extravasaciones de orina durante las primeras horas tras su colocación, pero posteriormente ha ofrecido un mayor flujo extraluminal que ha proporcionado un drenaje de la orina y una cicatrización ureteral adecuados. Por otra parte, un 29% de las lesiones son de grado 4, lo que implica una transección parcial de más del 50% de la

circunferencia ureteral promoviendo probablemente la extravasación en mayor medida. Además, estas lesiones inducidas consisten en una perforación de todo el espesor de la pared ureteral, incluyendo a la grasa periureteral. En condiciones experimentales, se ha evidenciado que la grasa periureteral actúa junto con el coágulo resultante de la hemorragia, como primer sellante de una lesión en la pared ureteral, habiéndose constatado su papel relevante en las fases iniciales cicatrización por segunda intención de la endoureterotomía¹³⁹. Debido a la técnica de inducción de este modelo, esta grasa está ausente en la lesión de este modelo de perforación, con lo que no va a actuar a modo de contención de la extravasación, como puede ocurrir en otro tipo de discontinuidades del uréter como puede ser la endoureterotomía del ensayo C de este estudio¹³⁹.

Con respecto a la cicatrización de la perforación, los resultados anatomopatológicos revelan menores índices histológicos en el grupo de estudio. Es significativa la menor fibrosis de la capa muscular en este grupo, lo cual es atribuible a las características del BraidStent®-H, ya que los valores PULS no difieren entre grupos, siendo por tanto, estas lesiones tratadas por ambos catéteres, equivalentes. El BraidStent®-H puede haber favorecido la cicatrización ureteral, por un lado, debido a su carácter biodegradable, ya que se ha ido reduciendo a medida que ha progresado su degradación, lo cual disminuye la interacción del catéter con el urotelio, que podría tener un beneficio potencial en la cicatrización del defecto en la pared ureteral. Asimismo, de forma cualitativa se evidencia una menor rigidez del catéter BraidStent®-H en comparación con el CDJ que, junto con su diseño intraureteral, es previsible que genere una tracción menor sobre el uréter por parte del catéter. De los dos sistemas de anclaje de un CDJ, el distal se encuentra atravesando la UUV y podría proporcionar un punto de apoyo que puede estar transmitiendo la tensión de cada uno de los movimientos del paciente y del catéter, de forma retrógrada hacia toda la longitud ureteral, incluyendo el área perforada. Por otro lado, es posible que el BraidStent®-H promueva un mayor flujo urinario que haya favorecido la cicatrización, proporcionado por, además de la ausencia de RVU y presencia de peristaltismo distal, el calibre del BraidStent®-H un 36,17% menor con respecto al CDJ, que ocupa un volumen reducido de la luz ureteral¹⁴⁸.

Cabe resaltar que, la mayor incidencia de urinoma y de fibrosis periureteral en presencia del BraidStent®-H no han supuesto un perjuicio en la cicatrización de la perforación. Se ha descrito un retraso y un deterioro de la cicatrización por segunda intención del uréter en el modelo porcino cuando se produce la extravasación de orina¹³⁹. En este estudio, la ausencia de correlación entre los hallazgos de urinoma y fibrosis con la evolución de la lesión a nivel histológico, demuestra que estas complicaciones acontecidas en presencia del BraidStent®-H no son significativas en comparación con el grupo control y no afectan a la funcionalidad del catéter en el tratamiento de la perforación ureteral.

En base a los resultados en este ensayo B, se puede afirmar que este diseño intraureteral ha proporcionado un rendimiento comparable a su control en el tratamiento de la perforación ureteral iatrogénica de grados 3-4 en la escala PULS. Este estudio *in vivo* ha demostrado que la intubación selectiva del área en cicatrización proporciona unos resultados comparables a los obtenidos mediante la cateterización de toda la longitud ureteral provista por un CDJ. El BraidStent® ha demostrado con anterioridad la capacidad de un diseño intraureteral de proporcionar en cirugía ureteral, una cicatrización adecuada, tanto de primera como de segunda intención^{11,12}. Mediante el presente ensayo, se suma a sus indicaciones, el tratamiento de lesiones iatrogénicas ureterales que no afecten a uréter distal y UUV. Ha sido descrito en la

literatura científica, a través de los diseños JFil® y MiniJFil®^{91,92,122}, el beneficio proporcionado por la reducción de material del catéter en las áreas sanas de uréter distal y UUV que no requieren tratamiento. Los dispositivos que han reducido el volumen de material distal, han reflejado su efectividad a nivel clínico, con la mejora añadida del bienestar y reducción del dolor en los pacientes, en los procedimientos de litotricia extracorpórea por ondas de choque y de litotricia mediante ureteroscopia de cálculos proximales y medios^{92,122}. Con respecto al BraidStent®-H, las bondades proporcionadas por la supresión del extremo distal en cuanto ausencia de RVU, menor daño histológico de la UUV y presencia de peristaltismo distal, se han mantenido a lo largo de los tres ensayos y no han producido un agravio en la funcionalidad del catéter en comparación con su estándar en las circunstancias patológicas representadas en este ensayo.

Tras esta evaluación de la funcionalidad del BraidStent®-H en una perforación ureteral iatrogénica del ensayo B, se procedió a efectuar el ensayo C, con el objetivo de analizar la capacidad del BraidStent®-H para mantener el drenaje urinario y promover una cicatrización adecuada de una estenosis ureteral tratada mediante una endoureterotomía láser. A diferencia del ensayo anterior, que parte de un uréter sano que sufre una lesión intraoperatoria; este modelo experimental presenta una estenosis ureteral intrínseca benigna, por lo que se evalúa el papel de los catéteres ureterales en la remodelación de un tejido fibrótico tras su incisión con láser.

La disposición de un CDJ en el uréter tras una endoureterotomía es la práctica habitual y la justificación de su uso después de la incisión ureteral, es favorecer una cicatrización adecuada y rectilínea, prevenir la extravasación urinaria y evitar la recurrencia¹⁴⁸. En base a los cambios en los grados de hidronefrosis y diámetros ureterales, se comprueba el éxito en la generación del modelo de estenosis y la susceptibilidad de las mismas al tratamiento endourológico, mediante endoureterotomía láser y posterior disposición de un catéter ureteral^{62,149,150}. En este modelo todas las estenosis son lesiones estandarizadas, poseen una longitud inferior a 10 mm, de diagnóstico y tratamiento tempranos, localización proximal y de origen no isquémico. A todo lo anterior, se suma una función renal ipsilateral adecuada, reproduciéndose por tanto las especificaciones descritas en la literatura científica para someter a este modelo experimental a este tratamiento endourológico con éxito^{62,150,151,152}. Asimismo, esto permite que de los resultados se extraigan conclusiones relativas al rendimiento de los dispositivos, puesto que se ha suprimido el sesgo que supondría la variabilidad de las estenosis.

La posterior evolución de los grados de hidronefrosis y de los diámetros ureterales en los seguimientos consecutivos a la fase de tratamiento nos informan acerca de la resolución del proceso. En los tratamientos con éxito, la hidronefrosis se solventa, recuperando grados comparables a los basales, mientras que los diámetros ureterales no se restablecen con respecto a los de la fase I, debido en gran medida a la remodelación del uréter tras la endoureterotomía^{11,12,153}. En cuanto al éxito, no existen diferencias significativas entre los catéteres, siendo del 91,6% con el CDJ control, y 87,5% con el BraidStent®-H. De forma específica, la tasa de éxito correspondiente al BraidStent®-H concuerda con las tasas reflejadas por sus antecesores, el BraidStent® no recubierto y el BraidStent® bioestable, del 83,3% y 85,7%, respectivamente^{11,153}, indicando que el recubrimiento de heparina permite por tanto, mantener el rendimiento alcanzado con estos diseños anteriores.

En relación con el éxito, a nivel clínico se determina en función de la resolución radiológica de la obstrucción y desaparición de los síntomas en los pacientes⁶². En cambio, en este estudio *in vivo*, el criterio para valorar la evolución de la obstrucción se basa en la tendencia de los parámetros de hidronefrosis, diámetros ureterales, extravasación y fibrosis retroperitoneal, y la aparición de signos clínicos relacionados con uropatía obstructiva en los animales¹¹. El éxito descrito en la literatura científica del tratamiento de las estenosis ureterales benignas con endoureterotomía láser y posterior disposición de un CDJ, incluye tasas desde un 52,6%¹⁵⁴ hasta un 85%¹⁵⁵, siendo el rango más frecuente del 68,4-78,7%¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. El principal responsable de esta horquilla tan amplia en el éxito de estas intervenciones es un reclutamiento inadecuado de los pacientes para esta modalidad de tratamiento⁶². La naturaleza, longitud y localización de las estenosis son factores determinantes en el éxito de este tipo de tratamiento, habiéndose detectado las mejores tasas en estenosis terminales, es decir, proximales o distales, de carácter no isquémico, diagnóstico y tratamiento tempranos, de longitud inferior a 20 mm y con una función en la unidad renal afectada superior al 25%^{62,159}. No obstante, en la práctica clínica se incluyen pacientes cuyas características no se corresponden con estas recomendaciones, derivando en tasa de éxitos heterogéneas y menos satisfactorias^{62,159,160}. En contraposición, el éxito obtenido en el presente ensayo con ambos catéteres se encuentra en un rango superior a lo reflejado en la bibliografía con respecto a las series clínicas debido a que, como se ha mencionado anteriormente, el modelo propuesto en este estudio representa las circunstancias ideales para la resolución endoscópica de la estenosis ureteral intrínseca.

En cuanto a la incidencia de las complicaciones, tanto las colecciones de fluido perirrenal como la fibrosis periureteral, se han dado en la misma proporción en ambos grupos. Los urinomas, cuya tasa de aparición es del 8,3%, fueron de pequeño tamaño, autolimitantes y no fue necesario el drenaje de ninguna de ellos. Relativo a la fibrosis periureteral, esta representa un hallazgo *postmortem* habitual en modelos porcinos sometidos a endoureterotomía y posterior disposición de un CDJ^{76,161}. Esta fibrosis se origina como resultado del contacto de la pared ureteral incidida y de la orina, con la membrana peritoneal y es proporcional al grado de extravasación de orina^{76,161}. Esta relación entre la fibrosis periureteral y la magnitud de la extravasación urinaria se refleja en que el 20% de estas fibrosis se corresponden con los dos animales que presentaron colecciones perirrenales y fueron categorizados como fracaso de la técnica. Con respecto a las series clínicas, las complicaciones acontecen con una incidencia de alrededor del 5% e incluyen, además de extravasaciones, perforaciones ureterales; estas últimas no se produjeron en este ensayo^{157,160}. Además de las complicaciones, el principal inconveniente asociado al tratamiento de este proceso morboso es el fracaso de la técnica, que puede darse en hasta un 38% y conlleva la recurrencia de la uropatía obstructiva^{160,162}. En este estudio, el fracaso de la técnica está relacionado con los urinomas y la aparición de fibrosis periureteral, pues los urinomas provocan una demora y deficiencia de la cicatrización que puede afectar a la remodelación de la pared ureteral impidiendo la resolución de la estenosis^{139,163-165}.

Nuevamente, los resultados del estudio anatomopatológico del uréter proximal revelan un impacto negativo por parte del CDJ en comparación con el BraidStent®-H, en la cicatrización ureteral, puesto que este ocasiona mayor daño histológico. Las diferencias significativas entre ambos grupos en dos de los seis dominios de la escala de valoración anatomopatológica, revelan una mayor fibrosis de la lámina propia y alteraciones de la serosa en el grupo control. Asimismo, es reseñable que, de acuerdo con esta escala, el daño histológico global en uréter proximal se califica como leve en presencia del BraidStent®-H, con valores inferiores a 1, mientras que el CDJ genera una puntuación global superior a 1, correspondiente con cambios moderados y

significativos en comparación con el BraidStent®-H. Este BUS recubierto de heparina supera además, los resultados a nivel histológico de su precursor no recubierto el BraidStent®, cuyo índice de daño global es mayor que 1, siendo el resto de dominios más elevados que los obtenidos con el BraidStent®-H, salvo la integridad de la capa muscular, que se mantiene equivalente. Así pues, al igual que en la perforación ureteral iatrogénica, este diseño intraureteral recubierto ha propiciado una cicatrización óptima del uréter. La superioridad del BraidStent®-H en cuanto a los índices anatomopatológicos puede deberse a los mismos factores determinados en el ensayo B, es decir, su carácter intraureteral, una posible menor rigidez y sus propiedades biodegradables. En relación con esto último, a pesar de la indicación habitual de cateterizar los uréteres tras una endoureterotomía durante un período de unas 6-8 semanas^{1,3,18-20}, existe cierta controversia con respecto al tiempo exacto de permanencia para una cicatrización idónea. Por parte de nuestro grupo de investigación, se han observado en modelo animal, con tiempos de CDJ de 3 semanas, cicatrizaciones óptimas comparables a las obtenidas con permanencias de 6 semanas¹⁶¹. Estos resultados aluden a la posibilidad de un acortamiento en la permanencia de los catéteres. Así pues, la reducción de material en el BraidStent®-H que tiene lugar a medida que avanza su degradación, no supone un perjuicio para la cicatrización de la endoureterotomía, sino un beneficio, porque disminuye de forma progresiva su posible efecto obstructivo, habiéndose observado menores grados de hidronefrosis, aunque no significativos, en el grupo de estudio.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, se derivan en gran medida del uso del modelo animal porcino. Dadas sus similitudes a nivel urológico con el ser humano, su empleo ha permitido extraer resultados sustanciales con respecto a los efectos del BraidStent®-H sobre el tracto urinario, y viceversa¹⁶⁹. No obstante, en relación con las mejoras previsibles en la calidad de vida que proporciona el BraidStent®-H como catéter intraureteral, no ha sido posible su evaluación mediante el USSQ. En su lugar, se ha valorado la aparición y tendencia de los efectos adversos que más frecuentemente se relacionan con las molestias asociadas al uso de CDJ, el RVU y la irritación de trigono vesical y orificios ureterales⁸². Adicionalmente, este modelo animal impide valorar el VUR mediante una cistografía de vaciado, habiéndose llevado a cabo la SVCUG en su lugar⁵⁶. La dieta estandarizada y controlada administrada a estos ejemplares porcinos proporciona una homogeneización de los parámetros evaluados en el urinálisis, permitiendo evaluar de una forma fiable los efectos de los catéteres sobre la orina. Sin embargo, esta homogeneidad de parámetros impide el análisis del impacto de los cambios del pH urinario sobre la degradación del dispositivo.

Asimismo, con respecto al tratamiento endourológico de perforaciones ureterales y de estenosis ureteral benigna intrínseca, a nivel clínico se ha descrito el hallazgo de complicaciones tardías a partir de los 7-9 meses e incluso pasados 30 meses tras estas intervenciones^{62, 157,160}. Aunque la duración total de este estudio *in vivo* de 20 semanas no alcanza esos rangos, se ha establecido teniendo en consideración los tiempos de aparición temprana de recurrencia y complicaciones descritos en la literatura científica. El desarrollo de complicaciones, recidivas y fracasos tempranos de los procesos morbosos representados en los ensayos B y C, tiene lugar entre las 4 y 20 semanas posteriores a su tratamiento endourológico^{62, 160, 162,170-173}. Por lo que el presente protocolo engloba un periodo temporal adecuado para su detección. Adicionalmente, en este estudio se seleccionan ejemplares porcinos en etapas juveniles de su desarrollo, puesto que es necesario que presenten un peso definido de 35-40 Kg. Dada la elevada curva de crecimiento de esta especie, seguimientos superiores a las 20 semanas hacen que los individuos alcancen una

envergadura que imposibilita la realización de las pruebas radiológicas y endourológicas necesarias para su correcto seguimiento.

En cuanto a la valoración global de su rendimiento, el BraidStent®-H, en su papel como catéter ureteral antibacteriano, su efectividad a corto plazo en la reducción de la bacteriuria, no se ha reflejado en una mejoría significativa de este parámetro a lo largo de su permanencia. La heparina ha demostrado ser un recubrimiento seguro y de fácil uso, cuya acción podría potenciarse implementando una estrategia de recubrimiento que prolongue su presencia sobre la superficie del catéter. De todos modos, es reseñable la falta de uniformidad en la literatura científica con respecto a la acción de la heparina como recubrimiento de catéteres ureterales. Los estudios clínicos se han efectuado con un número reducido de pacientes y no se aprecia unanimidad entre los resultados de estos con posteriores evaluaciones *in vitro*^{7,11,12}. Mientras que sí ha evidenciado una acción anti-incrustación significativa a medio y largo plazo¹¹, la acción antibacteriana de la heparina no ha destacado de forma significativa con respecto a CDJ comerciales estándar sin recubrir¹⁰. Hoy día, gran parte de los esfuerzos en investigación relativa a catéteres urinarios se centran en el desarrollo de recubrimientos y materiales que impidan la adhesión bacteriana y formación de *biofilm* sobre los dispositivos, pues aún no se ha desarrollado un dispositivo que haya logrado erradicar estos fenómenos a nivel clínico. En su elaboración y formulación se deben tener en cuenta la gran variabilidad de estrategias de adhesión y colonización que poseen las distintas especies bacterianas formadoras de *biofilm*¹⁷⁴, lo cual sugiere la necesidad de un enfoque multidisciplinar que aúne más de un mecanismo de acción que no comprometan la seguridad ni la tasa de degradación del dispositivo.

En cuanto al posicionamiento del BraidStent®-H en el contexto actual de los BUS, a día de hoy toda la investigación con respecto a estos dispositivos es preclínica. Los estudios realizados previamente en el BraidStent®^{11,12} y el presente estudio estructurado en tres ensayos, conforman la línea de investigación en BUS con mayor tamaño muestral *in vivo* hasta la fecha. Se ha considerado, a diferencia de la mayoría de publicaciones, el análisis del dispositivo en dos circunstancias patológicas adicionalmente a su validación en modelo animal sano. Estos ensayos han permitido comprobar que el BraidStent®-H mantiene un comportamiento biodegradable favorable, a la vez que cumple con una funcionalidad adecuada como catéter ureteral en las situaciones para las que se ha evaluado.

Este dispositivo ha logrado superar dos grandes limitaciones de los BUS en la actualidad, la seguridad y el control de la tasa de degradación. Se ha alcanzado una correspondencia entre el tiempo de degradación preestablecido durante su desarrollo y el obtenido posteriormente *in vivo*. Esta concordancia surge de aunar el diseño trenzado basado en la combinación de distintos polímeros, con la interpretación de los resultados obtenidos con los mismos en los ensayos *in vitro*. A su vez, la degradación secuencial ofrecida por el BraidStent®-H desemboca en fragmentos de degradación expulsables, reduciendo el riesgo de fenómenos obstructivos. La seguridad de este dispositivo se ve reforzada por el hecho de que su ecogenicidad permite efectuar un seguimiento de su posición sin someter al individuo a radiaciones. Sin embargo, un 27,8% de migraciones y la aparición de crecimiento polipoide en la zona de asentamiento del extremo distal del catéter, sugieren que el BraidStent®-H se podría beneficiar de alguna modificación en sus sistemas de anclaje, principalmente el distal.

Con respecto a su capacidad antirreflujo, el BraidStent®-H ha alcanzado una eliminación completa del RVU. Se diferencia del resto de catéteres con sistemas antirreflujo desarrollados

hasta el momento, en que estos perpetúan la incompetencia del sistema antirreflujo de la UUV, debido a la presencia de material distal del catéter. De ahí que, a pesar de manifestar reducciones significativas en las incidencias de RVU, no logren abolirlo por completo^{85-88,90}. El diseño intraureteral del BraidStent®-H hace su acción antirreflujo destaque frente a estos dispositivos. No obstante, el BUS antirreflujo de Lumiaho et al^{55,56}, comparte esta misma característica y aun así describe la incidencia, aunque menor que con un CDJ, de RVU.

En referencia a este carácter intraureteral, la ausencia de RVU está acompañada de la reducción de daño macroscópico e histopatológico en trígono vesical y orificios ureterales. Estos hallazgos concurrentes con los CDJ están relacionados con la aparición de síntomas urinarios y dolor en los pacientes, por lo que su reducción significativa puede propiciar un menor impacto en la calidad de vida^{47,122}. En la literatura científica, la mejora de las molestias en los pacientes con la reducción del material distal del catéter es unánime. Tanto los intraureterales parciales JFil® y MiniJFil®, como el intraureteral de Yoshida et al¹²², provocan significativamente menor dolor y síntomas urinarios, así como una reducción significativa del consumo de fármacos analgésicos^{91,92,122}. Adicionalmente, en la evaluación estos dos tipos de catéter se alude a su potencial para la reducción del RVU, aunque no se llega a analizar su aparición. El catéter de Yoshida, a pesar de ser intraureteral estricto, mantiene un hilo que atraviesa la UUV, por lo que, sin su valoración directa, es incierto si proporcionará la supresión completa del RVU. En comparación con este último diseño, es importante destacar la dificultad endourológica que puede llegar a entrañar la extracción de un catéter intraureteral y la ventaja que podría suponer el BraidStent®-H como BUS intraureteral.

Las bondades proporcionadas por esta ausencia del extremo distal en cuanto a ausencia de RVU, menor daño histológico de la UUV y presencia de peristaltismo distal, se han mantenido en todos los modelos inducidos en este estudio sin producir un agravio en la funcionalidad del catéter en comparación con su correspondiente grupo control. Sin embargo, esta característica del BraidStent®-H genera una restricción de sus indicaciones, en contraposición con la universalidad de uso del CDJ. El diseño de BraidStent®-H es susceptible de modificar su longitud, y mantendrá su carácter intraureteral siempre que quede dispuesto 2-4 cm por encima de la UUV, excluyendo cualquier indicación que suponga la dilatación de los orificios ureterales. Se ha reflejado con anterioridad, tanto a nivel clínico como experimental, cómo las zonas sanas del uréter no requieren del drenaje urinario proporcionado por un catéter ureteral^{14,47,91,92,116,153}. Esto permite por tanto, que los individuos, mediante la intubación exclusiva de la zona ureteral tratada, se beneficien de todas las ventajas mencionadas anteriormente proporcionadas por un dispositivo intraureteral.

Verificación de hipótesis de investigación

H1: como hipótesis principal se plantea que la heparina como recubrimiento en un catéter ureteral biodegradable inhibe la adhesión bacteriana durante el procedimiento de inserción del mismo. Esta hipótesis se ha evaluado, mediante un estudio comparativo *in vitro* de la aparición de bacteriuria en polímeros y copolímeros biodegradables recubiertos frente a sus análogos no recubiertos. Asimismo, se ha analizado la liberación del recubrimiento de heparina a lo largo del tiempo. Finalmente, en el contexto *in vivo* y de manera comparativa se ha descrito el tiempo de aparición de bacteriuria entre el catéter ureteral biodegradable BraidStent®-H y un catéter ureteral doble jota control.

Hipótesis confirmada parcialmente.

La heparina en este proyecto de tesis ha retrasado de forma significativa la aparición de bacteriuria durante las primeras 48 horas. Sin embargo, a partir de ese momento y a lo largo de los sucesivos seguimientos, no se ha evidenciado un efecto significativo en la bacteriuria, que se ha mostrado incluso superior en presencia del BraidStent®-H. Asimismo, el estudio *in vitro* de la degradación de los materiales no manifiesta una acción significativa en la reducción de la bacteriuria. Este recubrimiento, aunque ha sido efectivo en la prevención de la bacteriuria temprana, ha mostrado un tiempo de acción insuficiente para la reducción a largo plazo de la bacteriuria. Estos resultados sugieren que la estrategia planteada en este estudio se beneficiaría de alguna modificación que potencie su acción.

Los resultados y conclusiones de estos estudios *in vitro* e *in vivo* han llevado a la publicación de un artículo científico en el *BMC Urology (Comparative assessment of biodegradable antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study)* en el que se refleja la eficacia temprana de este estudio y a su vez, junto con las publicaciones en el *Journal of Endourology (Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study)* y *Translational Andrology and Urology (Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model)* se describe que esa acción no es significativa en la variable bacteriuria, empleada para la valoración del rendimiento antibacteriano del BraidStent®-H.

H2. La segunda hipótesis se basa en, que la combinación de distintos polímeros y co-polímeros recubiertos de heparina permite obtener un BUS con una tasa de degradación controlada, predecible y segura. Para evaluar estas hipótesis se llevó a cabo, en primer lugar, el estudio *in vitro* de la tasa y proceso de degradación de los polímeros, co-polímeros recubiertos de heparina. En segundo lugar, se ha efectuado la evaluación *in vivo* de los tiempos de degradación del BraidStent®-H.

Hipótesis confirmada.

El BUS BraidStent®-H ha completado su degradación en el período preestablecido de 3- 6 semanas de permanencia y ha mantenido esa tasa constante a lo largo de los tres ensayos *in vivo* presentados. De una forma más precisa, se ha podido establecer que de hecho esa degradación acontece en un rango más estrecho de tiempo definido entre las 5-6 semanas, lo que permitirá

refinar sus indicaciones. Los resultados *in vitro* han permitido encaminar la composición hacia el éxito de los procedimientos y a la verificación de esta segunda hipótesis.

Esta dinámica de degradación se ha plasmado en las tres publicaciones correspondientes a los ensayos *in vivo* enmarcados en el presente proyecto de tesis, en *BMC Urology (Comparative assessment of biodegradable antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study)*, *Journal of Endourology (Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study)* y *Translational Andrology and Urology (Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model)*.

H3. La tercera hipótesis: un catéter ureteral biodegradable con diseño trenzado, sistemas de anclaje en los extremos y recubierto, generará fragmentos no obstructivos y prevendrá su migración, se ha evaluado de forma simultánea a la hipótesis anterior, pues ambas hacen referencia al comportamiento biodegradable del dispositivo sometido a evaluación. El análisis de la seguridad de la degradación del BraidStent®-H comienza con la valoración del tamaño de los fragmentos, tipo de degradación y reducción proporcional de masa descritos en el estudio *in vitro*. Posteriormente, la validación del BraidStent®-H en el modelo porcino ha permitido evaluar la posible interferencia de las particularidades del tracto urinario superior sobre la degradación del dispositivo.

Hipótesis confirmada.

La degradación controlada y predecible del BraidStent®-H y la seguridad en el drenaje de los fragmentos derivados de la misma constituyen dos aspectos complementarios derivados de la combinación de sus materiales y de su diseño. La ausencia de fenómenos obstructivos durante la degradación del BraidStent®-H supone un hallazgo relevante en el contexto actual de los BUS que se muestra en las tres publicaciones incluidas en esta Tesis Doctoral: en *Comparative assessment of biodegradable antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study. BMC Urology; Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study. Journal of Endourology;* y *Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model. Translational Andrology and Urology.*

H 4. La cuarta hipótesis se relaciona con la capacidad del BraidStent®-H de promover una cicatrización ureteral equiparable a un CDJ, mediante la intubación exclusiva de la zona tratada por parte de este BUS recubierto.

Hipótesis confirmada.

Los resultados de los ensayos B y C exhiben mejores índices anatomopatológicos con el BraidStent®-H en comparación con el CDJ, mostrando que este BUS favorece la cicatrización ureteral adecuada de manera significativamente superior en comparación con este catéter doble jota. Estos resultados han sido plasmados en las publicaciones correspondientes con los ensayos B y C; *Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study. Journal of Endourology;* y *Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model. Translational*

Andrology and Urology. Asimismo, trabajos de nuestro grupo de investigación precedentes a estos estudios, han hecho alusión a las bondades de un BUS intraureteral sobre la cicatrización ureteral, en Soria et al. *Experimental assessment of new generation of ureteral stents. Biodegradable and anti-reflux properties. Journal of Endourology* 2020, y Soria et al. *Evaluation of a New Design of Antireflux-biodegradable ureteral stent in animal model. Urology* 2018.

H 5. La quinta hipótesis hace referencia al impacto de los modelos actuales de CDJ en la calidad de vida de los pacientes y establece que el catéter intraureteral BraidStent®-H evitará la aparición de reflujo vesicoureteral y disminuirá la irritación urotelial a nivel de trigono vesical, reduciendo previsiblemente la incidencia de efectos adversos asociados a los catéteres ureterales actuales.

Hipótesis confirmada.

El BraidStent®-H exhibe una reducción sustancial de las lesiones a nivel de orificios ureterales y la irritación del trigono, bloqueando completamente a su vez la aparición de reflujo vesicoureteral. Este rendimiento se mantiene independientemente del modelo experimental y se ha demostrado en las siguientes publicaciones: *Comparative assessment of biodegradable antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study. BMC Urology*; *Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study. Journal of Endourology*; y *Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model. Translational Andrology and Urology*. Asimismo, trabajos precedentes a estos estudios, llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, han evidenciado el beneficio de este diseño degradable e intraureteral en la reducción de los efectos adversos asociados a los CDJ: *Experimental assessment of new generation of ureteral stents. Biodegradable and anti-reflux properties. Journal of Endourology* 2020, y *Evaluation of a New Design of Antireflux-biodegradable ureteral stent in animal model. Urology* 2018. No obstante, hasta el momento no se habían evaluado estas capacidades en presencia de un recubrimiento de heparina en un BUS.

Conclusiones

1. El recubrimiento de heparina del BraidStent®-H retrasa de forma significativa la aparición de la bacteriuria durante las primeras 48 horas tras la cateterización. Este tiempo de acción ha sido insuficiente y no ha proporcionado un efecto significativamente beneficioso en la incidencia de bacteriuria global durante su período de permanencia.
2. El diseño trenzado, los materiales biodegradables seleccionados y el recubrimiento de heparina que componen al BraidStent®-H, le han permitido alcanzar una degradación en el modelo animal segura y controlada que se completa a las 3-6 semanas, en consonancia con el tiempo preestablecido de acuerdo con sus indicaciones.
3. El BraidStent®-H ha demostrado una funcionalidad equiparable a la de un catéter ureteral doble jota en el modelo experimental *in vivo*, en lo que respecta al mantenimiento del drenaje urinario y a la dilatación pasiva ureteral, lo que sugiere la capacidad de este diseño para cumplir con las especificaciones de un catéter ureteral estándar en las indicaciones para las que ha sido desarrollado.
4. En el tratamiento endourológico de lesiones intrínsecas benignas de la pared ureteral, la intubación intraureteral proporcionada por el diseño BraidStent®-H ha favorecido una cicatrización ureteral segura y significativamente superior en comparación con el catéter ureteral doble jota estándar.
5. El diseño intraureteral del BraidStent®-H genera menor daño macroscópico y tisular en la unión ureterovesical y en el triángulo vesical, eliminando asimismo de forma completa la aparición de reflujo vesicoureteral. Es previsible que la supresión de estos efectos adversos asociados al extremo distal de los catéteres ureterales doble jota reduzca el impacto negativo de estos dispositivos en la calidad de vida de los pacientes.

Conclusions

1. The heparin coating of the BraidStent[®]-H significantly delays the onset of bacteriuria during the first 48 hours after placement. This duration of effectiveness has been insufficient and has not provided a significant beneficial effect on the incidence of overall bacteriuria during the device's stenting time.
2. The braided design, the selected biodegradable materials and heparin coating of that compose the BraidStent[®]-H, have enabled it to achieve a safe and controlled degradation in the animal model, which is completed after 3-6 weeks, in agreement with the prescribed time according to its indications.
3. BraidStent[®]-H has demonstrated functionality comparable to that of a double-J ureteral stent in the in vivo experimental model, in terms of maintenance of urinary drainage and passive ureteral dilatation, suggesting the ability of this design to meet the specifications of a standard ureteral stents in the indications for which it has been developed.
4. In the endourological treatment of benign intrinsic lesions of the ureteral wall, the intraureteral intubation provided by the BraidStent[®]-H design has promoted safe and significantly superior ureteral healing compared to the standard double-j ureteral stent.
5. The intraureteral design of the BraidStent[®]-H causes less macroscopic and tissue damage at the ureterovesical junction and bladder trigone, and also completely eliminates the occurrence of vesicoureteral reflux. The suppression of these adverse effects associated with the distal end of double-j ureteral stents is expected to reduce the negative impact of these devices on patients' quality of life.

Bibliografía

1. López-Sánchez C, Climent S, García-Martínez V. Anatomía del aparato genitourinario. In: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz L, ed. *Tratado de Urología*. Prous Science; 2006:1-46.
2. Nickel R, Schummer A, Seifarle E. Urogenital system. In: Niquel R, Schummer A, Seifarle E, ed. *The Viscera of the Domestic Mamals*. Verlag Pau. ; 1979:282-302.
3. Köning H, Maierl J, Liebich H. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. In: Köning HE, Liebich H G, ed. *Anatomía de Los Animales Domésticos. Texto y Atlas En Color*. Panamerica; 2005:113-132.
4. Piasecki Z, Jugowski F, Piotrowski J. Forms of human renal pelvices in casts and radiograms. *Folia Morphol (Warsz)*. 1969;28:177-187.
5. Kosinski H. Variations in shape and position of human renal pelvis. *Folia Morphol (Warsz)*. 1987;46:207-212.
6. Sampaio FJ, Pereira-Sampaio MA, Favorito LA. The pig kidney as an endourologic model: anatomic contribution. *J Endourol*. 1998;12:45-50.
7. Tamma G, Procino G, Svelto M, Valenti G. Cell culture models and animal models for studying the patho-physiological role of renal aquaporins. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:1931-1946.
8. Szymanski J, Konarska S, Polguy M, Oszukowski P. Pelvi-caliceal collecting system in swine-authors own anatomical classification. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21:27-33.
9. Climent S, Bascuas J. Aparato Urogenital. In: Climent S, Bascuas J, ed. *Cuadernos de Anatomía y Embriología Veterinaria. Aparato Urogenital*. Libros Portico; 1989:97-176.
10. Drolet R, Dee S. Enfermedades del sistema urinario. In: Shaw BE, D'Allaire S, Mengeling WL et al., ed. *Enfermedades Del Cerdo*. Ed InterMe; 2000:783-795.
11. JK A, JA C. Surgical Anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC et al, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Saunders; 2012:3-32.
12. Weiss RM, Martin DT. Physiology and Pharmacology of the Renal Pelvis and Ureter. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peter CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Saunders; 2016:978-1006.
13. Stringer MD, Yassaie S. Is the pelviureteric junction an anatomical entity? *J Pediatr Urol*. 2013;9:123-128.
14. Sokolis DP, Petsepe DC, Papadodima SA, Kourkoulis SK. Age- and region-related changes in the biomechanical properties and composition of the human ureter. *J Biomech*. 2017;51:57-64.
15. Netter FH. Anatomía de los riñones, uréteres y vejiga de la orina. In: Netter F H, ed. *Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Riñones, Uréteres y Vejiga Urinaria*. Salvat Ed; 1992:2-67.
16. Carr J, Walton JR, Done SH. Observations on anatomical aspects of the ureterovesical junction of the pig. *J Urol*. 1993;149:146-147.
17. Vázquez J, 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, ed. *Atlas de*

Anatomía Clínica Del Perro y El Gato. Ed Novogra. ; 2000:113-117.

18. Hill WG. Control of urinary drainage and voiding. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:480-492.
19. Broseta E, Jiménez Cruz J. Fisiología pieloureteral. In: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz L, ed. *Tratado de Urología*. Prous Science; 2006:61-78.
20. Gosling JA, Dixon JS. Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Invest Urol*. 1974;11:418-423.
21. 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;27:51-55.
22. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The morphology of normal human bladder urothelium. 1989;167:103-115.
23. Scheidegger G. Structure of the transitional epithelium in the urinary bladder of the pig, sheep, rat and shrew. *Acta Anat (Basel)*. 1980;107:268-275.
24. Apodaca G, Balestreire E, Birder LA. The Uroepithelial-associated sensory web. *Kidney Int*. 2007;72:1057-1064.
25. Desgrandchamps F, Moulinier F, Cochand-Priollet B, Wassef M, Teillac P, Le Duc A. Microscopic study of the pig ureteral urothelium. *J Urol*. 1997;157:1926-1927.
26. Banks W. Aparato urinario. In: Banks W J, ed. *Histología Veterinaria Aplicada*. Interamericana; 1986:529-548.
27. Wolf JS, Humphrey PA, Rayala HJ, Gardner SM, Mackey RB, Clayman R V. Comparative ureteral microanatomy. *J Endourol*. 1996;10:527-531.
28. Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B. The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla. *J Physiol*. 2003;18:1-6.
29. Hammad FT. Electrical propagation in the renal pelvis, ureter and bladder. *Acta Physiol*. 2015;213:371-383.
30. Klemm M, Exintaris B, Lang RJ. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *J Physiol*. 1999;3:867-884.
31. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA, Parkington HC, Suzuki H. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of Cajal-like cells of mouse renal pelvis. *J Physiol*. 2007;583:1049-1068.
32. Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkington HC. Pyeloureteric peristalsis: Role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol*. 2006;576:695-705.
33. Lang RJ, Davidson ME, Exintaris B. Pyeloureteral motility and ureteral peristalsis: essential role of sensory nerves and endogenous prostaglandins. *Exp Physiol*. 2002;87:129-146.
34. Lang RJ, Exintaris B, Teele ME, Harvey J, Klemm MF. Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25:310-321.
35. Fröber R. Surgical anatomy of the ureter. *BJU Int*. 2007;100:949-965.

36. Weiss RM, Tamarkin FJ, Wheeler MA. Pacemaker activity in the upper urinary tract. *J Smooth Muscle Res.* 2006;42:103-115.
37. Ladd TI, Schmiel D, Nickel JC, Costerton JW. Rapid method for detection of adherent bacteria on Foley urinary catheters. *J Clin Microbiol.* 1985;21:1004-1006.
38. Bozler E. The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse. *Am J Physiol.* 1942;136:543-552.
39. Weiss R, Wagner M, Hoffman B, Al E. Localization of the pacemaker for peristalsis in the intact canine ureter. *Invest Urol.* 1967;5:42-48.
40. Constantinou CE. Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Am J Physiol.* 1974;226:1413-1419.
41. Woodburne RT, Lapidus J. The ureteral lumen during peristalsis. *Am J Anat.* 1972;133:255-258.
42. Hendrickx H, Vereecken RL, Casteels R. The influence of potassium on the electrical and mechanical activity of the guinea pig ureter. *Urol Res.* 1975;3:155-158.
43. Floyd R V, Borisova L, Bakran A, Hart CA, Wray S, Burdyga T V. Morphology, calcium signaling and mechanical activity in human ureter. *J Urol.* 2008;180:398-405.
44. Verkman AS, Galletta LJV. Chloride channels as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:153-171.
45. 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.
46. Gosling JA, Dixon JS. Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *Br J Urol.* 1972;44:550-560.
47. Dixon JS, Gosling JA. Histochemical and electron microscopic observations on the innervation of the upper segment of the mammalian ureter. *J Anat.* Published online 1971:57-66.
48. Dixon J, Gosling J. The musculature of the human renal calices , pelvis and upper ureter. *J Anat.* 1982;135:129-137.
49. Lang RJ, Zhang Y. The effects of K⁺ channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. *J Urol.* 1996;155:332-336.
50. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA, Bourke JL, Parkington HC, Suzuki H. Spontaneous electrical and Ca²⁺ signals in the mouse renal pelvis that drive pyeloureteric peristalsis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37:509-515.
51. Kuzgunbay B, Doran F, Bayazit Y, Turunc T, Satar N, Kayis AA. The effects of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats. *J Pediatr Urol.* 2009;5:269-273.
52. Van der AA F, Roskams T, Blyweert W, Ost D, Bogaert G, De Ridder D. Identification of kit positive cells in the human urinary tract. *J Urol.* 2004;171:2492-2496.
53. Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, Franke F-E, Dietz H-G. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol.* 2004;172:769-772.
54. Metzger R, Schuster T, Till H, Franke F-E, Dietz H-G. Cajal-like cells in the upper urinary

- tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:169-174.
55. Lang RJ, Klemm MF, Lang RJ. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Cell Mol Med.* 2005;9:543-556.
 56. Lang RJ, Takano H, Davidson ME, Suzuki H, Klemm MF. Characterization of the spontaneous electrical and contractile activity of smooth muscle cells in the rat upper urinary tract. *J Urol.* 2001;166:329-334.
 57. Gosling JA, Dixon JS. Further observations on upper urinary tract smooth muscle. A light and electron microscope study. *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1970;108:127-134.
 58. 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;74:149-160.
 59. Imaizumi Y, Muraki K, Takeda M, Watanabe M. Measurement and simulation of noninactivating Ca current in smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1989;256:880-885.
 60. 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.
 61. 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;29:629-635.
 62. Smith RD, Borisova L, Wray S, Burdyga T. Characterisation of the ionic currents in freshly isolated rat ureter smooth muscle cells: Evidence for species-dependent currents. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2002;445:444-453.
 63. Dos Santos Alves R S de SA. Músculo y Citoesqueleto. In: Murray RK, Bender DA, Bothan K M, ed. *Bioquímica Ilustrada de Harper.* 28th ed. McGraw-Hill; 2009:545-558.
 64. Kondo T, Saeki H, Nishimoto T, Morita T. Effect of dobutamine and terbutaline on adenylate cyclase activity of the kidney pelvis and ureter in the adult rat. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi.* 1985;21:284-285.
 65. Morita T, Suzuki T, Kondo S, Saeki H, Tsuchida S. Response of the renal pacemaker to beta 1-adrenoceptor agonist: difference from the cardiac pacemaker. *Tohoku J Exp Med.* 1984;143:409-412.
 66. Abrams PH, Feneley RC. The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br J Urol.* 1975;47:909-915.
 67. Karmazyn M, Dhalla NS. Physiological and pathophysiological aspects of cardiac prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61:1207-1225.
 68. Griffiths DJ. The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 2. The discharge of the bolus into the bladder and dynamics at high rates of flow. *Neurourological Urodyn.* 1983;2:167-173.
 69. Hurtado R, Bub G, Herzlinger D. The pelvis-kidney junction contains HCN3, a hyperpolarization-activated cation channel that triggers ureter peristalsis. *Kidney Int.* 2010;77:500-508.
 70. Wiesinger CG, Lee J, Herrera-Caceres JO. Future developments in ureteral stents. *Curr Opin Urol.* 2019;29:124-128.

71. Linder BJ, Occhino JA. Cystoscopic ureteral stent placement: techniques and tips. *Int Urogynecol J*. 2019;30:163-165.
72. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol*. 1967;97:840-844.
73. Marmar JL. The management of ureteral obstruction with silicone rubber splint catheters. *J Urol*. 1970;104:386-389.
74. Orikasa S, Tsuji I, Siba T, Oashi N. A new technique for transurethral insertion of a silicone rubber tube into an obstructed ureter. *J Urol*. 1973;110:184-187.
75. Gibbons RP, Correa RJJ, Cummings KB, Mason JT. Experience with indwelling ureteral stent catheters. *J Urol*. 1976;115:22-26.
76. Donahue RP, Stamm AW, Gibbons RP, Porter CR, Kobashi KC, Corman JM, et al. Evolution of the ureteral stent: the pivotal role of the Gibbons ureteral catheter. *Urology*. 2018;115:3-7.
77. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ, Regan JD, Hood CG, Kavanagh P V. Complications of ureteral stent placement. *Radiographics*. 2002;22:1005-1022.
78. Hepperlen TW, Mardis HK, Kammandel H. Self-retained internal ureteral stents: a new approach. *J Urol*. 1978;119:731-734.
79. Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol*. 1978;120:678-681.
80. Bandi G, Best SL, Nakada SY. Current practice patterns in the management of upper urinary tract calculi in the north central United States. *J Endourol*. 2008;22:631-635.
81. Yachia D. Overview: role of stents in urology. *J Endourol*. 1997;11:379-382.
82. Lam JS, Gupta M. Update on ureteral stents. *Urology*. 2004;64:9-15.
83. Cauda V, Chiodoni A, Laurenti M, Canavese G, Tommasi T. Ureteral double-J stents performances toward encrustation after long-term indwelling in a dynamic in vitro model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017;105:2244-2253.
84. Ramsay JWA, Payne SR, Gosling PT, Whitfield HN, Wickham JEA, Levison DA. The effects of double J stenting on unobstructed ureters. An experimental and clinical study. *Br J Urol*. 1985;57:630-634.
85. Hübner WA, Plas EG, Stoller ML. The double-J ureteral stent: in vivo and in vitro flow studies. *J Urol*. 1992;148:278-280.
86. Olweny EO, Portis AJ, Afane JS, Brewer A V, Shalhav AL, Luszczynski K, et al. Flow characteristics of 3 unique ureteral stents: investigation of a Poiseuille flow pattern. *J Urol*. 2000;164:2099-2103.
87. Janssen C, Buttyan R, Seow CY, Jäger W, Solomon D, Fazli L, et al. A Role for the Hedgehog Effector Gli1 in mediating stent-induced ureteral smooth muscle dysfunction and aperistalsis. *Urology*. 2017;104:242.e1-242.e8.
88. Venkatesh R, Landman J, Minor SD, Lee DI, Rehman J, Vanlangendonck R, 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;19:170-176.

89. Johnson LJ, Davenport D, Venkatesh R. Effects of alpha-blockade on ureteral peristalsis and intrapelvic pressure in an in Vivo stented porcine model. *J Endourol.* 2016;30:417-421.
90. Kinn A-C, Lykkeskov-Andersen H. Impact on ureteral peristalsis in a stented ureter. An experimental study in the pig. *Urol Res.* 2002;30:213-218.
91. Yu J, Carroll TJ, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates proliferation and differentiation of mesenchymal cells in the mouse metanephric kidney. *Development.* 2002;129:5301-5312.
92. Cain JE, Islam E, Haxho F, Chen L, Bridgewater D, Nieuwenhuis E, et al. GLI3 repressor controls nephron number via regulation of Wnt11 and Ret in ureteric tip cells. *PLoS One.* 2009;4:e7313-e7313.
93. van den Brink GR. Hedgehog signaling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract. *Physiol Rev.* 2007;87:1343-1375.
94. Shi X-Z, Lin Y-M, Powell DW, Sarna SK. Pathophysiology of motility dysfunction in bowel obstruction: role of stretch-induced COX-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:99-108.
95. Li F, Lin Y-M, Sarna SK, Shi X-Z. Cellular mechanism of mechanotranscription in colonic smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303:646-656.
96. Kelly T, Kelly MH. Living with ureteric stents: a phenomenological study. *Br J Nurs.* 2019;28:29-37.
97. Hubert KC, Palmer JS. Passive dilation by ureteral stenting before ureteroscopy: eliminating the need for active dilation. *J Urol.* 2005;174:1079-1080.
98. Cepeda M, Mainez JA, de la Cruz B, Amón JH. Indicaciones y morbilidad asociada a los catéteres doble J. *Arch Esp Urol.* 2016;69:462-470.
99. Madbouly K, Sheir KZ, Elsobky E, Eraky I, Kenawy M. Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. *J Urol.* 2002;167:1239-1242.
100. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69:475-482.
101. Seklehner S, Sievert K-D, Lee R, Engelhardt PF, Riedl C, Kunit T. A cost analysis of stenting in uncomplicated semirigid ureteroscopic stone removal. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:753-761.
102. Schoenthaler M, Buchholz N, Farin E, Ather H, Bach C, Bach T, et al. The Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS): A multicenter video-based evaluation of inter-rater reliability. *World J Urol.* 2014;32:1033-1040.
103. Schoenthaler M, Wilhelm K, Kuehhas FE, Farin E, Bach C, Buchholz N, et al. Postureteroscopic lesion scale: A new management modified organ injury scale-evaluation in 435 ureteroscopic patients. *J Endourol.* 2012;26:1425-1430.
104. Lee MH, Lee IJ, Kim TJ, Lee SC, Jeong CW, Hong SK, et al. The effect of short-term preoperative ureteral stenting on the outcomes of retrograde intrarenal surgery for renal stones. *World J Urol.* 2019;37:1435-1440.
105. Kaplan AG, Lipkin ME, Jr CDS, Preminger GM. Use of ureteral access sheaths. *Nat Publ*

- Gr. 2015;13:135-140.
106. Ozyuvali E, Resorlu B, Oguz U, Yildiz Y, Sahin T, Senocak C, et al. Is routine ureteral stenting really necessary after retrograde intrarenal surgery? *Arch Ital di Urol Androl.* 2015;87:72-75.
 107. Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol.* 2013;189:580-584.
 108. Chen Y, Feng J, Yue Y, Zhao Z, Deng T, Wu W, et al. Externalized Ureteral Catheter Versus Double-J Stent in Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2018;32:581-588.
 109. Liu X, Huang C, Guo Y, Yue Y, Hong J. Comparison of DJ stented, external stented and stent-less procedures for pediatric pyeloplasty: A network meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;68:126-133.
 110. Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, et al. European Association of Urology Guidelines on renal transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus.* 2018;4:208-215.
 111. Elsheemy MS, Shoukry AI, Shouman AM, Elshenoufy A, Aboulela W, Daw K, et al. Management of obstructive calculi anuria with acute renal failure in children less than 4 years in age: A protocol for initial urinary drainage in relation to planned definitive stone management. *J Pediatr Urol.* 2014;10:1126-1132.
 112. El-Gamal O, El-Bendary M, Ragab M, Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urol Res.* 2012;40:219-224.
 113. Asakawa J, Iguchi T, Tamada S, Ninomiya N, Kato M, Yamasaki T, et al. Treatment outcomes of ureteral stenting for malignant extrinsic ureteral obstruction: a comparison between polymeric and metallic stents. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2977-2982.
 114. Scheel Jr PJ, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:365-381.
 115. Şimşir A, Kizilay F, Semerci B. Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment. *Turkish J Med Sci.* 2018;48:405-411.
 116. Dell'Atti L. Our ultrasonographic experience in the management of symptomatic hydronephrosis during pregnancy. *J Ultrasound.* 2016;19:1-5.
 117. Schwartz BF, Stoller ML. Endourologic management of urinary fistulae. *Tech Urol.* 2000;6:193-195.
 118. Betschart P, Zumstein V, Piller A, Schmid H-P, Abt D. Prevention and treatment of symptoms associated with indwelling ureteral stents: A systematic review. *Int J Urol.* 2017;24:250-259.
 119. Mehta, D.K., Ryan, R.S.M., Hogerzeil H. *The WHO Model Formulary.* (Mehta, D.K., Ryan, R.S.M., Hogerzeil H, ed.). World Health Organization; 2004.
 120. Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, Gupta IR. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:565-576.

121. Mosli HA, Farsi HM, Al-Zimaity MF, Saleh TR, Al-Zamzami MM. Vesicoureteral reflux in patients with double pigtail stents. *J Urol*. 1991;146:966-969.
122. Fischer KM, Louie M, Mucksavage P. Ureteral stent discomfort and its management. *Curr Urol Rep*. 2018;19:64.
123. Ordaz-Jurado G, Budía-Alba A, Bahilo-Mateu P, López-Acón JD, Trassierra-Villa M, Boronat-Tormo F. Impacto en la calidad de vida de los pacientes con catéter Doble J. *Arch Esp Urol*. 2016;69:471-478.
124. Betschart P, Zumstein V, Buhmann MT, Albrich WC, Nolte O, Güsewell S, et al. Influence of biofilms on morbidity associated with short-term indwelling ureteral stents: a prospective observational study. *World J Urol*. 2019;37:1703-1711.
125. Khoury A., Bägli DJ. Vesicoureteral reflux. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peter CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Saunders; 2016:3134-3172.
126. Hübner WA, Plas EG, Trigo-Rocha F, Tanagho EA. Drainage and reflux characteristics of antireflux ureteral double-J stents. *J Endourol*. 1993;7:497-499.
127. Shao Y, Shen Z, Zhuo J, Liu H, Yu S, Xia S-J. The influence of ureteral stent on renal pelvic pressure in vivo. *Urol Res*. 2009;37:221-225.
128. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, Ehrlich Y, Gur U, Margel D, et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: Implications for upper urinary tract instillation. *J Urol*. 2005;173:890-893.
129. Thomsen HS, Larsen S, Talner LB. Pyelorenal backflow during retrograde pyelography in normal and ischemic porcine kidneys. A radiologic and pathoanatomic study. *Eur Urol*. 1982;8:291-297.
130. Osther PJS. Risks of flexible ureterorenoscopy: pathophysiology and prevention. *Urolithiasis*. 2018;46:59-67.
131. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen K V, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15:105-109.
132. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney AG. Indwelling ureteral stents: Evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol*. 2003;169:1065-1069.
133. Weiss RM, Biancani P. Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions. *J Urol*. 1983;129:858-861.
134. Ryan PC, Lennon GM, McLean PA, Fitzpatrick JM. The effects of acute and chronic JJ stent placement on upper urinary tract motility and calculus transit. *Br J Urol*. 1994;74:434-439.
135. Payne SR, Ramsay JW. The effects of double J stents on renal pelvic dynamics in the pig. *J Urol*. 1988;140:637-641.
136. Richter S, Ringel A, Shalev M, Nissenkorn I. The indwelling ureteric stent: a "friendly" procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int*. 2000;85:408-411.
137. Ringel A, Richter S, Shalev M, Nissenkorn I. Late complications of ureteral stents. *Eur Urol*. 2000;38:41-44.
138. Damiano R, Oliva A, Esposito C, De Sio M, Autorino R, D'Armiento M. Early and late

- complications of double pigtail ureteral stent. *Urol Int*. 2002;69:136-140.
139. Cummings LJ, Waters SL, Wattis JAD, Graham SJ. The effect of ureteric stents on urine flow: Reflux. *J Math Biol*. 2004;49:56-82.
 140. Park HK, Paick SH, Kim HG, Lho YS, Bae S. The impact of ureteral stent type on patient symptoms as determined by the Ureteral Stent Symptom Questionnaire: A prospective, randomized, controlled study. *J Endourol*. 2015;29:367-371.
 141. Siggers JH, Waters S, Wattis J, Cummings L. Flow dynamics in a stented ureter. *Math Med Biol*. 2009;26:1-24.
 142. Ramsay JW, Crocker RP, Ball AJ, Jones S, Payne SR, Levison DA, et al. Urothelial reaction to ureteric intubation. A clinical study. *Br J Urol*. 1987;60:504-505.
 143. Vogt B, Desgrippes A, Desfemmes F-N. Changing the double-pigtail stent by a new suture stent to improve patient's quality of life: a prospective study. *World J Urol*. 2015;33:1061-1068.
 144. Soria F, Morcillo E, Serrano A, Rioja J, Budía A, Sánchez-Margallo FM. Preliminary assessment of a new antireflux ureteral stent design in swine model. *Urology*. 2015;86:417-422.
 145. Soria F, de la Cruz JE, Budía A, Serrano A, Galán-Llopis JA, Sánchez-Margallo FM. Experimental assessment of new generation of ureteral stents: biodegradable and antireflux properties. *J Endourol*. 2020;34:359-365.
 146. Seymour H, Patel U. Ureteric stenting - Current status. *Semin Intervent Radiol*. 2000;17:351-365.
 147. Scarneci I, Lupu S, Pricop C, Scarneci C. Morbidity and impact on quality of life in patients with indwelling ureteral stents: A 10-year clinical experience. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31:522-526.
 148. Aboutaleb H, Gawish M. Correlation of bladder histopathologic changes due to Double-J stenting to the period of stenting: A preliminary study. *J Endourol*. 2017;31:705-710.
 149. Ekelund P, Johansson S. Polypoid cystitis: a catheter associated lesion of the human bladder. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1979;87A:179-184.
 150. Selmy GI, Hassouna MM, Begin LR, Khalaf IM, Elhilali MM. Long-term effects of ureteric stent after ureteric dilation. *J Urol*. 1993;150:1984-1989.
 151. Joshi HB, Okeke A, Newns N, Keeley FXJ, Timoney AG. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents. *Urology*. 2002;59:511-516.
 152. Leibovici D, Cooper A, Lindner A, Ostrowsky R, Kleinmann J, Velikanov S, et al. Ureteral stents: morbidity and impact on quality of life. *Isr Med Assoc J*. 2005;7:491-494.
 153. Lingeman JE, Preminger GM, Goldfischer ER, Krambeck AE. Assessing the impact of ureteral stent design on patient comfort. *J Urol*. 2009;181:2581-2587.
 154. Giannarini G, Keeley FX, Valent F, Manassero F, Mogorovich A, Autorino R, et al. Predictors of morbidity in patients with indwelling ureteric stents: Results of a prospective study using the validated Ureteric Stent Symptoms Questionnaire. *BJU Int*. 2011;107:648-654.
 155. Chew BH, Knudsen BE, Nott L, Pautler SE, Razvi H, Amann J, et al. Pilot study of ureteral

- movement in stented patients: First step in understanding dynamic ureteral anatomy to improve stent comfort. *J Endourol.* 2007;21:1069-1075.
156. Bosio A, Alessandria E, Dalmaso E, Peretti D, Agosti S, Bisconti A, et al. How bothersome double-J ureteral stents are after semirigid and flexible ureteroscopy: a prospective single-institution observational study. *World J Urol.* 2018;37:201-207.
 157. Perez-Fentes D. Complicaciones de los catéteres Doble Jota y su manejo endourológico. *Arch Esp Urol.* 2016;69:527-543.
 158. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ. Meta-analysis showing the beneficial effect of α -blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int.* 2011;108:1894-1902.
 159. Lumiaho J, Heino A, Aaltomaa S, Vålímää T, Talja M. A short biodegradable helical spiral ureteric stent provides better antireflux and drainage properties than a double-J stent. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45:129-133.
 160. Lange D, Chew BH. Update on ureteral stent technology. *Ther Adv Urol.* 2009;1:143-148.
 161. Liu S, Yu Y, Gao Y, Yang X, Pang Z. Decreased urinary glycosaminoglycan excretion following alfuzosin treatment on ureteral stent-related symptoms: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Urolithiasis.* 2016;44:185-190.
 162. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol.* 1990;143:139-142.
 163. Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycan: efficient mechanism of environmental adaptation. *Urology.* 1986;27:9-14.
 164. Cengiz N, Baskin E, Anarat R, Agras PI, Yildirim SV, Tiker F, et al. Glycosaminoglycans in childhood urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:937-939.
 165. Erkurt B, Ilker Y, Budak Y, Ozveren B, Türkeri L, Akdas A. Effect of urinary stone disease and extracorporeal shockwave lithotripsy on excretion of glycosaminoglycans. *J Endourol.* 1999;13:553-557.
 166. Gao Y, Liang H, Liu L, Gurioli A, Wu W. Comparison of alpha-blockers and antimuscarinics in improving ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis. *Urol J.* 2019;16:307-311.
 167. Bonkat G, Rieken M, Müller G, Roosen A, Siegel FP, Frei R, et al. Microbial colonization and ureteral stent-associated storage lower urinary tract symptoms: The forgotten piece of the puzzle? *World J Urol.* 2013;31:541-546.
 168. Vernez SL, Okhunov Z, Wikenheiser J, Khoyilar C, Dutta R, Osann K, et al. Precise characterization and 3-Dimensional reconstruction of the autonomic nerve distribution of the human ureter. *J Urol.* 2017;197:723-729.
 169. Lange D, Bidnur S, Hoag N, Chew BH. Ureteral stent-associated complications--where we are and where we are going. *Nat Rev Urol.* 2015;12:17-25.
 170. Tailly T, Denstedt J. Fundamentals of Urinary Tract Drainage. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peter CA, eds. *Campbell-Walsh Urology.* 11th ed. Saunders; 2016:119-135.
 171. Jeon SS, Choi YS, Hong JH. Determination of ideal stent length for endourologic surgery. *J Endourol.* 2007;21:906-910.

172. Damiano R, Autorino R, De Sio M, Cantiello F, Quarto G, Perdona S, et al. Does the size of ureteral stent impact urinary symptoms and quality of life? A prospective randomized study. *Eur Urol.* 2005;48:673-678.
173. Erturk E, Sessions A, Joseph J V. Impact of ureteral stent diameter on symptoms and tolerability. *J Endourol.* 2003;17:59-62.
174. Pryor, J., Carey, P., Lippert M. Migration of silicone ureteral catheters. *J Endourol.* 1988;2:283-286.
175. Ko W, Lee W, Jung J, Lee M. Spontaneous proximal double pigtail ureteral stent migration after shock wave lithotripsy: "jack" phenomenon. *J Urol.* 2001;166:1387.
176. el-Faqih SR, Shamsuddin AB, Chakrabarti A, Atassi R, Kardar AH, Osman MK, et al. Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times. *J Urol.* 1991;146:1487-1491.
177. Livadas KE, Varkarakis IM, Skolarikos A, Karagiotis E, Alivizatos G, Sofras F, et al. Ureteroscopic removal of mildly migrated stents using local anesthesia only. *J Urol.* 2007;178:1998-2001.
178. LeRoy AJ, Williams HJJ, Segura JW, Patterson DE, Benson RCJ. Indwelling ureteral stents: percutaneous management of complications. *Radiology.* 1986;158:219-222.
179. Venkatesan N, Shroff S, Jayachandran K, Doble M. Polymers as ureteral stents. *J Endourol.* 2010;24:191-198.
180. Falahatkar S, Hemmati H, Gholamjani Moghaddam K. Intracaval migration: an uncommon complication of ureteral Double-J stent placement. *J Endourol.* 2012;26:119-121.
181. Marques V, Parada B, Rolo F, Figueiredo A. Intracaval misplacement of a double-J ureteral stent. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
182. Bradshaw J, Khan A, Adiotomre E, Burbidge S, Biyani CS. Antegrade removal of a knotted ureteric stent: Case report and review of literature. *Urol Ann.* 2020;12:96-100.
183. Eisner B, Kim H, Sacco D. Repeat knot formation in a patient with an indwelling ureteral stent. *Int Braz J Urol.* 2006;32:308-309.
184. Moufid K, Touiti D, Mohamed L. "Knot stent": an unusual cause of acute renal failure in solitary kidney. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:36.
185. Kim MS, Lee HN, Hwang H. Knotted stents: Case report and outcome analysis. *Korean J Urol.* 2015;56:405-408.
186. Witjes JA. Breakage of a silicone double pigtail ureteral stent as a long-term complication. *J Urol.* 1993;150:1898-1899.
187. Ilker Y, Türkeri L, Dillioğlugil O, Akdaş A. Spontaneous fracture of indwelling ureteral stents in patients treated with extracorporeal shock wave lithotripsy: two case reports. *Int Urol Nephrol.* 1996;28:15-19.
188. Zisman A, Siegel YI, Siegmann A, Lindner A. Spontaneous ureteral stent fragmentation. *J Urol.* 1995;153:718-721.
189. Niu J, Ji Z, Rong S, Mao Q, Fan H, He X. Ureteral stent fragmentation: a case report and review of literature. *Chinese Med Sci J.* 2013;28:124-126.

190. Nikkhou K, Kaimakliotis HZ, Singh D. Fractured retained ureteral stent in a patient lost to follow-up. *J Endourol.* 2011;25:1829-1830.
191. Rabani SM. Combined percutaneous and transurethral lithotripsy for forgotten ureteral stents with giant encrustation. *Nephrourol Mon.* 2012;4:633-635.
192. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-hunayan A, Abdul-halim H, Boland F, Al-awadi KA. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol.* 2004;18:891-896.
193. Reid G, Denstedt JD, Kang YS, Lam D, Nause C. Microbial adhesion and biofilm formation on ureteral stents in vitro and in vivo. *J Urol.* 1992;148:1592-1594.
194. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol.* 2012;30:51-57.
195. Scotland KB, Lo J, Grgic T, Lange D. Ureteral stent-associated infection and sepsis: pathogenesis and prevention: a review. *Biofouling.* 2019;35:117-127.
196. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:1-8.
197. Farsi HM, Mosli HA, Al-Zemaity MF, Bahnassy AA, Alvarez M. Bacteriuria and colonization of Double-Pigtail ureteral stents: Long-term experience with 237 patients. *J Endourol.* 1995;9:469-472.
198. Zumstein V, Betschart P, Albrich WC, Buhmann MT, Ren Q, Schmid HP, et al. Biofilm formation on ureteral stents - Incidence, clinical impact and prevention. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14408.
199. Tieszer C, Reid G, Denstedt J. Conditioning film deposition on ureteral stents after implantation. *J Urol.* 1998;160:876-881.
200. Elwood CN, Lo J, Chou E, Crowe A, Arsovska O, Adomat H, et al. Understanding urinary conditioning film components on ureteral stents: profiling protein components and evaluating their role in bacterial colonization. *Biofouling.* 2013;29:1115-1122.
201. Tenke P, Riedl CR, Jones GL, Williams GJ, Stickler D, Nagy E. Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23:67-74.
202. Shaw GL, Choong SK, Fry C. Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Urol Res.* 2005;33:17-22.
203. Klis R, Korczak-Kozakiewicz E, Denys A, Sosnowski M, Rozanski W. Relationship between urinary tract infection and self-retaining Double-J catheter colonization. *J Endourol.* 2009;23:1015-1019.
204. Hochreiter WW, Bushman W. Urinary tract infection: a moving target. *World J Urol.* 1999;17:364-371.
205. Chew BH, Lange D. Ureteral stent symptoms and associated infections: A biomaterials perspective. *Nat Rev Urol.* 2009;6:440-448.
206. Broomfield RJ, Morgan SD, Khan A, Stickler DJ. Crystalline bacterial biofilm formation on urinary catheters by urease-producing urinary tract pathogens: a simple method of control. *J Med Microbiol.* 2009;58:1367-1375.

207. Tenke P, Kovacs B, Jäckel M, Nagy E. The role of biofilm infection in urology. *World J Urol.* 2006;24:13-20.
208. Hatt JK, Rather PN. Role of bacterial biofilms in urinary tract infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;322:163-192.
209. Hola V, Ruzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59:525-528.
210. Lee K-J, Lee M-A, Hwang W, Park H, Lee K-H. Deacylated lipopolysaccharides inhibit biofilm formation by Gram-negative bacteria. *Biofouling.* 2016;32:711-723.
211. Betschart P, Zumstein V, Buhmann MT, Altenried S, Babst C, Müllhaupt G, et al. Symptoms associated with long-term Double-J ureteral stenting and influence of biofilms. *Urology.* 2019;134:72-78.
212. Paz A, Amiel GE, Pick N, Moskovitz B, Nativ O, Potasman I. Febrile complications following insertion of 100 double-J ureteral stents. *J Endourol.* 2005;19:147-150.
213. Shabeena KS, Bhargava R, Manzoor MAP, Mujeeburahiman M. Characteristics of bacterial colonization after indwelling double-J ureteral stents for different time duration. *Urol Ann.* 2018;10:71-75.
214. Holm A, Cordoba G, Sørensen TM, Jessen LR, Frimodt-Møller N, Siersma V, et al. Clinical accuracy of point-of-care urine culture in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2017;35:170-177.
215. Klis R, Szymkowiak S, Madej A, Blewniewski M, Krzeslak A, Forma E, et al. Rate of positive urine culture and double-J catheters colonization on the basis of microorganism DNA analysis. *Cent Eur J Urol.* 2014;67:81-85.
216. Riedl CR, Plas E, Hübner WA, Zimmerl H, Ulrich W, Pflüger H. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol.* 1999;36:53-59.
217. Paick SH, Park HK, Oh SJ, Kim HH. Characteristics of bacterial colonization and urinary tract infection after indwelling of double-J ureteral stent. *Urology.* 2003;62:214-217.
218. Lojanapiwat B. Colonization of internal ureteral stent and bacteriuria. *World J Urol.* 2006;24:681-683.
219. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:299-303.
220. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Awadi K a, Abdul-Halim H, Boland F, Al-Hunayan A, et al. Factors predisposing to urinary tract infection after J ureteral stent insertion. *J Urol.* 2002;167:1334-1337.
221. Altunal N, Willke A, Hamzaoğlu O. Ureteral stent infections: a prospective study. *Brazilian J Infect Dis.* 2017;21:361-364.
222. Akay AF, Aflay U, Gedik A, Şahin H, Bircan MK. Risk factors for lower urinary tract infection and bacterial stent colonization in patients with a double J ureteral stent. *Int Urol Nephrol.* 2007;39:95-98.
223. Lifshitz DA, Winkler HZ, Gross M, Sulkes J, Baniel J, Livne PM. Predictive value of urine cultures in evaluation of bacterial colonization of ureteral stents. *J Endourol.* 1999;13:735-738.

224. Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song Z, Moser C, Jensen PØ, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011;3:55-65.
225. Yenyol CO, Tuna A, Yener H, Zeyrek N, Tilki A, Coskuner A. Bacterial colonization of double J stents and bacteriuria frequency. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:199-202.
226. Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunissen C, Pepersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriatr.* 2001;34:153-157.
227. Nowatzki PJ, Koepsel RR, Stoodley P, Min K, Harper A, Murata H, et al. Salicylic acid-releasing polyurethane acrylate polymers as anti-biofilm urological catheter coatings. *Acta Biomater.* 2012;8:1869-1880.
228. Fusco A, Coretti L, Savio V, Buommino E, Lembo F, Donnarumma G. Biofilm Formation and Immunomodulatory Activity of *Proteus mirabilis* Clinically Isolated Strains. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1-11.
229. Bithelis G, Bouropoulos N, Liatsikos EN, Perimenis P, Koutsoukos PG, Barbalias GA. Assessment of encrustations on polyurethane ureteral stents. *J Endourol.* 2004;18:550-556.
230. Bonkat G, Rieken M, Rentsch CA, Wyler S, Feike A, Schäfer J, et al. Improved detection of microbial ureteral stent colonisation by sonication. *World J Urol.* 2011;29:133-138.
231. Kram W, Buchholz N, Hakenberg OW. Ureteral stent encrustation. Pathophysiology. *Arch Esp Urol.* 2016;69:485-493.
232. Robert M, Boularan AM, El Sandid M, Grasset D. Double-J ureteric stent encrustations: clinical study on crystal formation on polyurethane stents. *Urol Int.* 1997;58:100-104.
233. Rouprêt M, Daudon M, Hupertan V, Gattegno B, Thibault P, Traxer O. Can ureteral stent encrustation analysis predict urinary stone composition? *Urology.* 2005;66:246-251.
234. Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Ost MC, Smith AD. Encrusted urinary stents: evaluation and endourologic management. *J Endourol.* 2008;22:905-912.
235. Hao P, Li W, Song C, Yan J, Song B, Li L. Clinical evaluation of double-pigtail stent in patients with upper urinary tract diseases: Report of 2685 cases. *J Endourol.* 2008;22:65-70.
236. Cauda F, Cauda V, Fiori C, Onida B, Garrone E. Heparin coating on ureteral Double J stents prevents encrustations: An in vivo case study. *J Endourol.* 2008;22:465-472.
237. Bader MJ, Zilinberg K, Weidlich P, Waidelich R, Püls M, Gratzke C, et al. Encrustation of urologic double pigtail catheters - An ex vivo optical coherence tomography (OCT) study. *Lasers Med Sci.* 2013;28:919-924.
238. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, Davies BJ, Cuellar DC, Hrebinko RL, et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol.* 2004;172:592-595.
239. Kawahara T, Ito H, Terao H, Yoshida M, Matsuzaki J. Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: Morbidity related to indwelling times. *J Endourol.* 2012;26:178-182.
240. Mosayyebi A, Yue QY, Somani BK, Zhang X, Manes C, Carugo D. Particle accumulation in ureteral stents is governed by fluid dynamics: In vitro study using a "stent-on-chip" model. *J Endourol.* 2018;32:639-646.

241. Singh I, Gupta NP, Hemal AK, Aron M, Seth A, Dogra PN. Severely encrusted polyurethane ureteral stents: management and analysis of potential risk factors. *Urology*. 2001;58:526-531.
242. Acosta-Miranda AM, Milner J, Turk TMT. The FECal Double-J: a simplified approach in the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Endourol*. 2009;23:409-415.
243. Sancaktutar AA, Soylemez H, Bozkurt Y, Penbegul N, Atar M. Treatment of forgotten ureteral stents: how much does it really cost? A cost-effectiveness study in 27 patients. *Urol Res*. 2012;40:317-325.
244. Kartal IG, Baylan B, Gok A, Sagnak AL, Karakoyunlu N, Cakici MC, et al. The association of encrustation and ureteral stent indwelling time in urolithiasis and KUB grading system. *Urol J*. 2018;15:323-328.
245. Park K, Jeon S-S, Park H, Kim HH. Clinical features determining the fate of a long-term, indwelling, forgotten double J stents. *Urol Res*. 2004;32:416-420.
246. Buhmann MT, Abt D, Altenried S, Rupper P, Betschart P, Zumstein V, et al. Extraction of biofilms from ureteral stents for quantification and cultivation-dependent and -independent analyses. *Front Microbiol*. 2018;9:1-9.
247. Singh V, Srinivastava A, Kapoor R, Kumar A. Can the complicated forgotten indwelling ureteric stents be lethal? *Int Urol Nephrol*. 2005;37:541-546.
248. Aron M, Ansari MS, Singh I, Gautam G, Kolla SB, Seth A, et al. Forgotten ureteral stents causing renal failure: multimodal endourologic treatment. *J Endourol*. 2006;20:423-428.
249. Ucuzal M, Serçe P. Ureteral Stents: Impact on Quality of Life. *Holist Nurs Pract*. 2017;31:126-132.
250. Joshi HB, Stainthorpe A, F.X. K, Macdonagh R, Timoney AG. Indwelling ureteral stents: Evaluation of quality of life to aid outcome analysis. *J Endourol*. 2001;15:151-154.
251. Joshi HB, Newns N, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX, Timoney AG, et al. Ureteral stent symptom questionnaire: Development and validation of a multidimensional quality of life measure. *J Urol*. 2003;169:1060-1064.
252. EuroQoL Group T. EuroQoL--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
253. Wang H, Man L, Li G, Huang G, Liu N, Wang J. Meta-analysis of stenting versus non-stenting for the treatment of ureteral stones. *PLoS One*. 2017;12:e0167670.
254. Bolat MS, Akdeniz E, Asci R, Erdemir F, Cinar O, Tomak L. Ureterorenoscopy with stenting and its effect on male sexual function: A controlled randomised prospective study. *Andrologia*. 2017;49:1-6.
255. Akdeniz E, Bolat MS. Ureterorenoscopy with stenting and its effect on female sexual function. *Urol J*. 2017;14:3059-3063.
256. Taguchi M, Yoshida K, Sugi M, Kinoshita H, Matsuda T. Effect of ureteral stent diameter on ureteral stent-related symptoms. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11:195-199.
257. Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, Matsuzaki T, Murota T, Kinoshita H, et al. Efficacy and safety of complete intraureteral stent placement versus conventional stent placement in relieving ureteral stent related symptoms: A randomized, prospective, single blind,

- multicenter clinical trial. *J Urol*. 2019;202:164-170.
258. Zhang YM, Chu P, Wang WJ. PRISMA-combined α -blockers and antimuscarinics for ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-7.
259. Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, et al. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol*. 1996;77:554-562.
260. Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. *Br J Urol*. 1996;77:805-812.
261. Zhou L, Cai X, Li H, Wang K-J. Effects of α -blockers, antimuscarinics, or combination therapy in relieving ureteral stent-related symptoms: a meta-analysis. *J Endourol*. 2015;29:650-656.
262. Sanguedolce F, Millán-Rodríguez F, Santillana-Altamira JM, Fantova-Alonso A, Sánchez-Martín FM, Angerri-Feu O, et al. The spanish linguistic validation of the ureteral stent symptom questionnaire. *J Endourol*. 2014;28:237-242.
263. Abt D, Dötzer K, Honek P, Müller K, Engeler DS, Burger M, et al. The German linguistic validation of the Ureteral Stent Symptoms Questionnaire (USSQ). *World J Urol*. 2017;35:443-447.
264. Zhu C, Qu J, Yang L, Feng X. The Chinese linguistic validation of the Ureteral Stent Symptom Questionnaire. *Urol Int*. 2019;102:194-198.
265. Puichaud A, Larré S, Bruyère F, Auger J, Bret N, Chevreste A, et al. [The French linguistic validation of the Ureteric Stent Symptom Questionnaire (USSQ)]. *Prog Urol*. 2010;20:210-213.
266. El-Nahas AR, Elsaadany MM, Tharwat M, Mosbah A, Metwally AH, Hawary A, et al. Validation of the Arabic linguistic version of the Ureteral Stent Symptoms Questionnaire. *Arab J Urol*. 2014;12:290-293.
267. Andersson K. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology*. 2003;62:3-10.
268. Al-Kandari AM, Al-Shaiji TF, Shaaban H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Effects of proximal and distal ends of double-J ureteral stent position on postprocedural symptoms and quality of life: a randomized clinical trial. *J Endourol*. 2007;21:698-702.
269. Ho C-H, Chen S-C, Chung S-D, Lee Y-J, Chen J, Yu H-J, et al. Determining the appropriate length of a double-pigtail ureteral stent by both stent configurations and related symptoms. *J Endourol*. 2008;22:1427-1431.
270. Calvert RC, Wong KY, Chitale S V, Irving SO, Nagarajan M, Biyani CS, et al. Multi-length or 24 cm ureteric stent? A multicentre randomised comparison of stent-related symptoms using a validated questionnaire. *BJU Int*. 2013;111:1099-1104.
271. Liatsikos EN, Gershbaum D, Kapoor R, Fogarty J, Dinlenc CZ, Bernardo NO, et al. Comparison of symptoms related to positioning of double-pigtail stent in upper pole versus renal pelvis. *J Endourol*. 2001;15:299-302.
272. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany HA. Self-retaining ureteral stents: analysis of factors responsible for patients' discomfort. *J Endourol*. 2006;20:33-37.

273. Oelke M, De Wachter S, Drake MJ, Giannantoni A, Kirby M, Orme S, et al. A practical approach to the management of nocturia. *Int J Clin Pract.* 2017;71:1-11.
274. Koprowski C, Kim C, Modi PK, Elsamra SE. Ureteral stent-associated pain: A review. *J Endourol.* 2016;30:744-753.
275. Ghoneim IA, El-Ghoneimy MN, El-Naggar AE, Hammoud KM, El-Gammal MY, Morsi AA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology.* 2010;75:45-50.
276. Abt D, Mordasini L, Warzinek E, Schmid H-P, Haile SR, Engeler DS, et al. Is intravesical stent position a predictor of associated morbidity? *Korean J Urol.* 2015;56:370-378.
277. Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med.* 2006;12:636-641.
278. Poljakovic M, Svensson ML, Svanborg C, Johansson K, Larsson B, Persson K. Escherichia coli-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase expression in the mouse bladder and kidney. *Kidney Int.* 2001;59:893-904.
279. Sadovsky R, Nusbaum M. Sexual health inquiry and support is a primary care priority. *J Sex Med.* 2006;3:3-11.
280. Sighinolfi MC, Micali S, De Stefani S, Mofferdin A, Grande A, Giacometti M, et al. Indwelling ureteral stents and sexual health: A prospective, multivariate analysis. *J Urol.* 2007;178:229-231.
281. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". *Int J Impot Res.* 2000;12:305-311.
282. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira EDJ, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:1598-1607.
283. Joshi HB, Newns N, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FXJ, Timoney AG. The development and validation of a patient-information booklet on ureteric stents. *BJU Int.* 2001;88:329-334.
284. Abt D, Warzinek E, Schmid H-P, Haile SR, Engeler DS. Influence of patient education on morbidity caused by ureteral stents. *Int J Urol.* 2015;22:679-683.
285. Teklali Y, Robert Y, Boillot B, Overs C, Piolat C, Rabattu PY. Endoscopic management of primary obstructive megaureter in pediatrics. *J Pediatr Urol.* 2018;14:382-387.
286. Alhazmi H, Fouda Neel A. Congenital mid-ureteral stricture: a case report of two patients. *BMC Urol.* 2018;18:108.
287. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, et al. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol.* 2014;28:131-139.
288. Choi SK, Lee S, Kim S, Kim TG, Yoo KH, Min GE, et al. A rare case of upper ureter rupture: Ureteral perforation caused by urinary retention. *Korean J Urol.* 2012;53:131-133.

289. Kassem A, Elfayoumy H, Elsaied W, Elgammal M, Bedair A. Laser and pneumatic lithotripsy in the endoscopic management of large ureteric stones: a comparative study. *Urol Int.* 2012;88:311-315.
290. El-Abd AS, Suliman MG, Abo Farha MO, Ramadan AR, El-Tatawy HH, El-Gamal OM, et al. The development of ureteric strictures after ureteroscopic treatment for ureteric calculi: A long-term study at two academic centres. *Arab J Urol.* 2014;12:168-172.
291. Kaplan LM, Farrer JH, Lupu AN. Spontaneous rupture of ureter. *Urology.* 1987;29:313-316.
292. Stravodimos K, Adamakis I, Koutalellis G, Koritsiadis G, Grigoriou I, Scredetis K, et al. Spontaneous perforation of the ureter: clinical presentation and endourologic management. *J Endourol.* 2008;22:479-484.
293. Searvance K, Jackson J, Schenkman N. Spontaneous Perforation of the UPJ: A Case Report and Review of the Literature. *Urol case reports.* Published online January 2017:30-32.
294. Akpınar H, Kural AR, Tüfek I, Obek C, Demirkesen O, Solok V, et al. Spontaneous ureteral rupture: is immediate surgical intervention always necessary? Presentation of four cases and review of the literature. *J Endourol.* 2002;16:179-183.
295. Parpala-Sparman T, Paananen I, Santala M, Ohtonen P, Hellstrom P. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42:422-427.
296. Engel O, Rink M, Fisch M. Management of iatrogenic ureteral injury and techniques for ureteral reconstruction. *Curr Opin Urol.* 2015;25:331-335.
297. Kiran A, Hilton P, Cromwell DA. The risk of ureteric injury associated with hysterectomy: a 10-year retrospective cohort study. *BJOG.* 2016;123:1184-1191.
298. Pastore AL, Palleschi G, Silvestri L, Leto A, Autieri D, Ripoli A, et al. Endoscopic rendezvous procedure for ureteral iatrogenic detachment: report of a case series with long-term outcomes. *J Endourol.* 2015;29:415-420.
299. Liapis A, Bakas P, Giannopoulos V, Creatsas G. Ureteral injuries during gynecological surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12:391-394.
300. Perez Castro E, Osther PJS, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study. *Eur Urol.* 2014;66:102-109.
301. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, De Sio M, et al. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol.* 2017;35:675-681.
302. Eken A, Akbas T, Arpaci T. Spontaneous rupture of the ureter. *Singapore Med J.* 2015;56:29-31.
303. Volkin D, Shah O. Complications of ureteroscopy for stone disease. *Minerva Urol e Nefrol.* 2016;68:570-585.
304. Turgut M, Can C, Yenilmez A, Akcar N. Perforation of the upper ureter: a rare complication of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2007;35:215-218.

305. Francesca F, Scattoni V, Nava L, Pompa P, Grasso M, Rigatti P. Failures and complications of transurethral ureteroscopy in 297 cases: conventional rigid instruments vs. small caliber semirigid ureteroscopes. *Eur Urol.* 1995;28:112-115.
306. Tepeler A, Resorlu B, Sahin T, Sarikaya S, Bayindir M, Oguz U, et al. Categorization of intraoperative ureteroscopy complications using modified Satava classification system. *World J Urol.* 2014;32:131-136.
307. Kramolowsky E V. Ureteral perforation during ureterorenoscopy: treatment and management. *J Urol.* 1987;138:36-38.
308. Keating MA, Heney NM, Young HH, Kerr WS, O'Leary MP, Dretler SP. Ureteroscopy: The initial experience. *J Urol.* 1986;135:689-693.
309. Lytton B, Weiss RM, Green DF. Complications of ureteral endoscopy. *J Urol.* 1987;137:649-653.
310. Mursi K, Elsheemy MS, Morsi HA, Ali Ghaleb AK, Abdel-Razzak OM. Semi-rigid ureteroscopy for ureteric and renal pelvic calculi: Predictive factors for complications and success. *Arab J Urol.* 2013;11:136-141.
311. Geraghty R, Abourmarzouk O, Rai B, Biyani CS, Rukin NJ, Somani BK. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. *Curr Urol Rep.* 2015;16:4-9.
312. El-Nahas AR, El-Tabey NA, Eraky I, Shoma AM, El-Hefnawy AS, El-Assmy AM, et al. Semirigid ureteroscopy for ureteral stones: a multivariate analysis of unfavorable results. *J Urol.* 2009;181:1158-1162.
313. Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, Kavoussi LR, Moore RG. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. *J Urol.* 1998;159:723-726.
314. Brito AH, Mitre AI, Srougi M. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy of impacted ureteral calculi. *Int Braz J Urol.* 2006;32:295-299.
315. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JSJ. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *J Urol.* 2001;166:538-540.
316. Lallas CD, Auge BK, Raj G V, Santa-Cruz R, Madden JF, Preminger GM. Laser Doppler flowmetric determination of ureteral blood flow after ureteral access sheath placement. *J Endourol.* 2002;16:583-590.
317. Abrahams HM, Stoller ML. The argument against the routine use of ureteral access sheaths. *Urol Clin North Am.* 2004;31:83-87.
318. Mahajan PM, Padhye AS, Bhave AA, Sovani YB, Kshirsagar YB, Bapat SS. Is stenting required before retrograde intrarenal surgery with access sheath. *Indian J Urol.* 2009;25:326-328.
319. Traxer O, Wendt-Nordahl G, Sodha H, Rassweiler J, Meretyk S, Tefekli A, et al. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *World J Urol.* 2015;33:2137-2144.
320. Geraghty RM, Ishii H, Somani BK. Outcomes of flexible ureteroscopy and laser fragmentation for treatment of large renal stones with and without the use of ureteral access sheaths: Results from a university hospital with a review of literature. *Scand J Urol.* 2016;50:216-219.

321. El Abd AS, El-Abd SA, El-Enen MA, Tawfik AM, Soliman MG, Abo-Farha M, et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. *Arab J Urol*. 2015;13:250-257.
322. Sarmah PB, Noah A, Kelly BD, Ryan PG. Asymptomatic ureteral rupture secondary to chronic urinary retention from massive prostatic enlargement. *J Surg Case Reports*. 2015;11:rjv135.
323. Diamond DA, Marshall FF. The diagnosis and management of spontaneous rupture of the ureter. *J Urol*. 1982;128:808-810.
324. Georgescu D, Muțescu R, Geavlete B, Geavlete P. Intraoperative complications after 8150 semirigid ureteroscopies for ureteral lithiasis: risk analysis and management. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109:369-374.
325. Geavlete P, Georgescu D, NițĂ G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: A single-center experience. *J Endourol*. 2006;20:179-185.
326. Hamm FC, Weinberg SR. Experimental studies of regeneration of the ureter without intubation. *J Urol*. 1956;75:43-51.
327. Andreoni CR, Lin H-K, Olweny E, Landman J, Lee D, Bostwick D, et al. Comprehensive evaluation of ureteral healing after electrosurgical endopyelotomy in a porcine model: original report and review of the literature. *J Urol*. 2004;171:859-869.
328. Soria F, Sanchez FM, Sun F, Ezquerro J, Duran E, Uson J. Comparative study of ureteral stents following endoureterotomy in the porcine model: 3 vs 6 weeks and 7F vs 14F. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28:773-778.
329. Bhatnagar BN, Chansouria JP. Healing process in the ureter: an experimental study in dogs. *J Wound Care*. 2004;13:97-100.
330. Rehman J, Ragab MM, Venkatesh R, Sundaram CP, Khan SA, Sukkarieh T, et al. Smooth-muscle regeneration after electrosurgical endopyelotomy in a porcine model as confirmed by electron microscopy. *J Endourol*. 2004;18:982-988.
331. Ibrahim AK. Reporting ureteroscopy complications using the modified clavier classification system. *Urol Ann*. 2015;7:53-57.
332. Butler MR, Power RE, Thornhill JA, Ahmad I, McLornan I, McDermott T, et al. An audit of 2273 ureteroscopies--a focus on intra-operative complications to justify proactive management of ureteric calculi. *Surgeon*. 2004;2:42-46.
333. Choi HJ, Lee CH, Shin H. Ureteral Rupture Caused by a Suprapubic Catheter in a Male Patient With Spinal Cord Injury: A Case Report. *Ann Rehabil Med*. 2016;40:1140-1143.
334. Cornu JN, Herrmann T, Traxer O, Matlaga B. Prevention and Management Following Complications from Endourology Procedures. *Eur Urol Focus*. 2016;2:49-59.
335. Tyrantzis SI, Wiklund NP. Ureteral strictures revisited...Trying to see the light at the end of the tunnel: A comprehensive review. *J Endourol*. 2015;29:124-136.
336. May PC, Hsi RS, Tran H, Stoller ML, Chew BH, Chi T, et al. The morbidity of ureteral strictures in patients with prior ureteroscopic stone surgery: Multi-institutional outcomes. *J Endourol*. 2018;32:309-314.
337. Barbour ML, Raman JD. Incidence and predictors for ipsilateral hydronephrosis

- following ureteroscopic lithotripsy. *Urology*. 2015;86:465-471.
338. Adiyat KT, Meuleners R, Monga M. Selective Postoperative Imaging After Ureteroscopy. *Urology*. 2009;73:490-493.
 339. Arrabal-Martín M, Jiménez-Pacheco A, Arrabal-Polo MA, Guardia FV-D de la, López-León V, Zuluaga-Gómez A. Cold cutting of ureteral stenosis with endoscopic scissors. *Urology*. 2009;74:422-426.
 340. Wolf Jr. JS, Elashry OM, Clayman R V. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol*. 1997;158:759-764.
 341. Hamid R, Bhat NA, Rashid KA. Congenital Midureteric Stricture: Challenges in Diagnosis and Management. *Case Rep Urol*. 2015;2015:1-5.
 342. Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, Zdrojowy R, Szydełko T. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:857-864.
 343. Vakili B, Chesson RR, Kyle BL, Shobeiri SA, Echols KT, Gist R, et al. The incidence of urinary tract injury during hysterectomy: a prospective analysis based on universal cystoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1599-1604.
 344. Zavos G, Pappas P, Karatzas T, Karidis NP, Bokus J, Stravodimos K, et al. Urological complications: analysis and management of 1525 consecutive renal transplantations. *Transplant Proc*. 2008;40:1386-1390.
 345. Jaskowski A, Jones RM, Murie JA, Morris PJ. Urological complications in 600 consecutive renal transplants. *Br J Surg*. 1987;74:922-925.
 346. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am*. 2006;33:55-66.
 347. Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am*. 2004;31:157-171.
 348. El-Gammal M, Hassouna M, Li JS et al. Effect of balloon catheter dilatation of the ureter on upper tract dynamics and ureteral wall in swine. *J Endourol*. 1990;4:15-26.
 349. Soria Gálvez F, Rioja Sanz LA, Blas Marin M, Durán Flores ME, Usón Gargallo J. Tratamiento endourológico de estenosis ureterales. Estudio experimental comparativo. *Actas Urol Esp*. 2005;29:296-304.
 350. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications. *Ann Surg*. 2004;240:205-213.
 351. Anggård E, Bohman SO, Griffin JE 3rd, Larsson C, Maunsbach AB. Subcellular localization of the prostaglandin system in the rabbit renal papilla. *Acta Physiol Scand*. 1972;84:231-246.
 352. Frøkiaer J. Obstructive nephropathy in the pig. Aspects of renal hemodynamics and hormonal changes during acute unilateral ureteral obstruction. *APMIS Suppl*. 1998;82:7-48.
 353. Frøkiaer J, Knudsen L, Nielsen AS, Pedersen EB, Djurhuus JC. Enhanced intrarenal angiotensin II generation in response to obstruction of the pig ureter. *Am J Physiol*. 1992;263:F527-33.

354. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:861-875.
355. Chevalier RL. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:153-160.
356. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins SP, Higgins PJ. TGF- β 1 \rightarrow SMAD/p53/USF2 \rightarrow PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Cell Tissue Res.* 2012;347:117-128.
357. Nakada SY, Best SL. Management of upper urinary tract obstruction. In: Kavousi LR, Partin AW, Novick AC et al, ed. *Campbell-Walsh Urology.* 11th ed. Saunders; 2016:1104-1147.
358. Gild P, Kluth LA, Vetterlein MW, Engel O, Chun FKH, Fisch M. Adult iatrogenic ureteral injury and stricture—incidence and treatment strategies. *Asian J Urol.* 2018;5:101-106.
359. Lee Z, Simhan J, Parker DC, Reilly C, Llukani E, Lee DI, et al. Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureteral stenosis during robot-assisted ureteroureterostomy. *Urology.* 2013;82:729-733.
360. Byun S-S, Kim JH, Oh S-J, Kim HH. Simple retrograde balloon dilation for treatment of ureteral strictures: etiology-based analysis. *Yonsei Med J.* 2003;44:273-278.
361. Nakada SY, Soble JJ, Gardner SM, Wolf JSJ, Figenshau RS, Pearle MS, 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.
362. Richter F, Irwin RJ, Watson RA, Lang EK. Endourologic management of benign ureteral strictures with and without compromised vascular supply. *Urology.* 2000;55:652-657.
363. Goldfischer ER, Gerber GS. Endoscopic management of ureteral strictures. *J Urol.* 1997;157:770-775.
364. Lin DW, Bush WH, Mayo ME. Endourological treatment of ureteroenteric strictures: efficacy of Acucise endoureterotomy. *J Urol.* 1999;162:696-698.
365. Kramolowsky E V, Clayman R V, Weyman PJ. Endourological management of ureteroileal anastomotic strictures: is it effective? *J Urol.* 1987;137:390-394.
366. Razdan S, Silberstein IK, Bagley DH. Ureteroscopic endoureterotomy. *BJU Int Suppl.* 2005;95:94-101.
367. Ibrahim HM, Mohyelden K, Abdel-Bary A, Al-Kandari AM. Single versus double ureteral stent placement after laser endoureterotomy for the management of benign ureteral strictures: A randomized clinical trial. *J Endourol.* 2015;29:1204-1209.
368. Kachrilas S, Bourdoumis A, Karaolides T, Nikitopoulou S, Papadopoulos G, Buchholz N, et al. Current status of minimally invasive endoscopic management of ureteric strictures. *Ther Adv Urol.* 2013;5:354-365.
369. Garrido Abad P, Fernández Gonzalez I, Coloma del Peso A, Fernández Arjona M, Bocado Fajardo G, Jiménez Graves M, et al. Utilidad del láser de holmium:YAG en la sección endoscópica de la estenosis ureteral. *Arch Esp Urol.* 2008;61:1045-1052.
370. Hafez KS, Wolf Jr. JS. Update on minimally invasive management of ureteral strictures. *J Endourol.* 2003;17:453-464.

371. Balaban M, Ozkaptan O, Sevinc C, Karadeniz T. Minimally invasive approach to ureteral stricture in transplant kidney by periodic retrograde ureteral stent placement and exchange. *Transplant Proc.* 2018;50:3405-3410.
372. Kriegshauser JS, Naidu SG, Heilman RL, Huettl EA, Ferlic EA, Castle EP, et al. Primary percutaneous treatment of transplant ureteral strictures using tandem stents. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:874-880.
373. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Becht E. Cold-knife endoureterotomy for nonmalignant ureterointestinal anastomotic strictures. *Urology.* 2003;61:512-517.
374. Lojanapiwat B, Soonthonpun S, Wudhikarn S. Endoscopic treatment of benign ureteral strictures. *Asian J Surg.* 2002;25:130-133.
375. Tállai B, Salah MA, Flaskó T, Tóth C, Varga A. Endopyelotomy in childhood: our experience with 37 patients. *J Endourol.* 2004;18:952-958.
376. Soria F, Rioja LA, Blas M, Durán E, Usón J. Evaluation of the duration of ureteral stenting following endopyelotomy: Animal study. *Int J Urol.* 2006;13:1333-1338.
377. Pearle MS. Use of ureteral stents after endopyelotomy. *J Endourol.* 1996;10:169-176.
378. Moon YT, Kerbl K, Pearle MS, Gardner SM, McDougall EM, Humphrey P, et al. Evaluation of optimal stent size after endourologic incision of ureteral strictures. *J Endourol.* 1995;9:15-22.
379. Soria F, Delgado MI, Rioja LA, Blas M, Pamplona M, Durán E, et al. Ureteral double-J wire stent effectiveness after endopyelotomy: An animal model study. *Urol Int.* 2010;85:314-319.
380. Rosevear HM, Kim SP, Wenzler DL, Faerber GJ, Roberts WW, Wolf Jr. JS. Retrograde ureteral stents for extrinsic ureteral obstruction: Nine years' experience at university of Michigan. *Urology.* 2007;70:846-850.
381. Halstuch D, Ehrlich Y, Shenhar C, Mano R, Baniel J, Margel D, et al. Transplant Kidney Retrograde Ureteral Stent Placement and Exchange: Overcoming the Challenge. *Urology.* 2018;111:220-224.
382. Soria F, Soto M, de la Cruz J, Caballero-Romeu J, Aranda J, Sánchez-Margallo F. Aplicaciones de la ingeniería tisular en Urología. In: *Tratado de Urología de La AEU.* ; 2020:1-39.
383. Adamowicz J, Kuffel B, Van Breda SV, Pokrwczyńska M, Drewa T. Reconstructive urology and tissue engineering: Converging developmental paths. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13:522-533.
384. Shokeir AA, Harraz AM, El-Din ABS. Tissue engineering and stem cells: basic principles and applications in urology. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc.* 2010;17:964-973.
385. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet (London, England).* 2006;367:1241-1246.
386. Joseph DB, Borer JG, De Filippo RE, Hodges SJ, McLorie GA. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: phase II study in children and adolescents with spina bifida. *J Urol.* 2014;191:1389-1395.
387. Mauney JR, Cannon GM, Lovett ML, Gong EM, Di Vizio D, Gomez P 3rd, et al. Evaluation of gel spun silk-based biomaterials in a murine model of bladder augmentation.

- Biomaterials*. 2011;32:808-818.
388. Adamowicz J, Pokrywczyńska M, Tworkiewicz J, Kowalczyk T, van Breda S V, Tyloch D, et al. New Amniotic Membrane Based Biocomposite for Future Application in Reconstructive Urology. *PLoS One*. 2016;11:e0146012.
 389. Legemate JD, Wijnstok NJ, Matsuda T, Strijbos W, Erdogru T, Roth B, et al. Characteristics and outcomes of ureteroscopic treatment in 2650 patients with impacted ureteral stones. *World J Urol*. 2017;35:1497-1506.
 390. Ordonez M, Hwang EC, Borofsky M, Bakker CJ, Gandhi S, Dahm P. Reprint - Ureteral stent vs. no ureteral stent for ureteroscopy in the management of renal and ureteral calculi: A Cochrane review. *Can Urol Assoc J*. 2020;14:61-68.
 391. Pais VM, Smith RE, Stedina EA, Rissman CM. Does omission of ureteral stents increase risk of unplanned return visit? A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2016;196:1458-1466.
 392. Auge BK, Sarvis JA, L'esperance JO, Preminger GM. Practice patterns of ureteral stenting after routine ureteroscopic stone surgery: a survey of practicing urologists. *J Endourol*. 2007;21:1287-1291.
 393. Tang L, Gao X, Xu B, Hou J, Zhang Z, Xu C, et al. Placement of ureteral stent after uncomplicated ureteroscopy: do we really need it? *Urology*. 2011;78:1248-1256.
 394. Pengfei S, Yutao L, Jie Y, Wuran W, Yi D, Hao Z, et al. The results of ureteral stenting after ureteroscopic lithotripsy for ureteral calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2011;186:1904-1909.
 395. Mittakanti HR, Conti SL, Pao AC, Chertow GM, Liao JC, Leppert JT, et al. Unplanned Emergency Department visits and hospital admissions following ureteroscopy: Do ureteral stents make a difference? *Urology*. 2018;117:44-49.
 396. Navetta AF, Elmekresh A, Doersch K, Durdin TD, Machen GL, Cohen A, et al. Preoperative ureteral stenting prior to ureteroscopy for management of urolithiasis does not impact the postoperative return for unplanned care. *Urol Ann*. 2019;11:282-286.
 397. Muslumanoglu AY, Fuglsig S, Frattini A, Labate G, Nadler RB, Martov A, et al. Risks and benefits of postoperative Double-J stent placement after ureteroscopy: Results from the Clinical Research Office of Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *J Endourol*. 2017;31:446-451.
 398. Bower PE, Pereira J, Al-Alao O, Kott O, Velez D, Thavaseelan S, et al. Indications for stent omission after ureteroscopic lithotripsy defined: A single-institution experience with cost analysis. *Arab J Urol*. 2019;17:206-211.
 399. Barrett K, Foell K, Lantz A, Ordon M, Lee JY, Pace KT, et al. Best Stent Length Predicted by Simple CT Measurement Rather than Patient Height. *J Endourol*. 2016;30:1029-1032.
 400. Shah J, Kulkarni RP. Height does not predict ureteric length. *Clin Radiol*. 2005;60:812-814.
 401. Pilcher JM, Patel U. Choosing the correct length of ureteric stent: a formula based on the patient's height compared with direct ureteric measurement. *Clin Radiol*. 2002;57:59-62.
 402. Candela J V, Bellman GC. Ureteral stents: impact of diameter and composition on

- patient symptoms. *J Endourol.* 1997;11:45-47.
403. Cubuk A, Yanaral F, Ozgor F, Savun M, Ozdemir H, Erbin A, et al. Comparison of 4.8 Fr and 6 Fr ureteral stents on stent related symptoms following ureterorenoscopy: A prospective randomized controlled trial. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34:695-699.
 404. Serrano Á, Salinas J, Lopez de Alda S, Parra F, Sánchez M, Ruiz de Leon MA, et al. Tratamiento médico de la sintomatología asociada a catéteres Doble J. Evidencias científicas. *Arch Esp Urol.* 2016;69:1-9.
 405. Bhattar R, Tomar V, Yadav SS, Dhakad DS. Comparison of safety and efficacy of silodosin, solifenacin, tadalafil and their combinations in the treatment of double-J stent- related lower urinary system symptoms: A prospective randomized trial. *Turkish J Urol.* 2018;44:228-238.
 406. Norris RD, Sur RL, Springhart WP, Marguet CG, Mathias BJ, Pietrow PK, et al. A prospective, randomized, double-blinded placebo-controlled comparison of extended release oxybutynin versus phenazopyridine for the management of postoperative ureteral stent discomfort. *Urology.* 2008;71:792-795.
 407. Schuler TD, Shahani R, Honey RJD, Pace KT. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2009;23:387-393.
 408. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tiselius H-G, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol.* 2009;56:455-471.
 409. Zhu Y, Duijvesz D, Rovers MM, Lock TM. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *BJU Int.* 2010;106:256-261.
 410. Kubacz GJ, Catchpole BN. The role of adrenergic blockade in the treatment of ureteral colic. *J Urol.* 1972;107:949-951.
 411. Rajpathy J, Aswathaman K, Sinha M, Subramani S, Gopalakrishnan G, Kekre NS. An in vitro study on human ureteric smooth muscle with the alpha1-adrenoceptor subtype blocker, tamsulosin. *BJU Int.* 2008;102:1743-1745.
 412. Nakada SY. Tamsulosin: ureteric motility. *BJU Int.* 2008;101:1061-1062.
 413. Zhang P, Hu W-L, Cheng B, Cheng L, Zeng Y-J, Wang G. α -blockers for the reduction of ureteric stent-related symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11:660-668.
 414. Kwon JK, Cho KS, Oh CK, Kang DH, Lee H, Ham WS, et al. The beneficial effect of alpha-blockers for ureteral stent-related discomfort: systematic review and network meta-analysis for alfuzosin versus tamsulosin versus placebo. *BMC Urol.* 2015;15:55.
 415. Damiano R, Autorino R, De Sio M, Giacobbe A, Palumbo IM, D'Armiento M. Effect of tamsulosin in preventing ureteral stent-related morbidity: a prospective study. *J Endourol.* 2008;22:651-656.
 416. Deliveliotis C, Chrisofos M, Gougousis E, Papatsoris A, Dellis A, Varkarakis IM. Is there a role for alpha1-blockers in treating double-J stent-related symptoms? *Urology.* 2006;67:35-39.
 417. Deliveliotis K, Papatsoris AG, Skolarikos A, Mitsogiannis I, Tzannis K, Dellis AE. Management of stent-related symptoms with the use of α -blockers: A meta-analysis. *Arab J Urol.* 2020;18:14-21.

418. Wang C-J, Huang S-W, Chang C-H. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. *Urol Res.* 2009;37:147-152.
419. Agarwal A, Dhiraaj S, Singhal V, Kapoor R, Tandon M. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Anaesth.* 2006;96:377-380.
420. Dellis AE, Keeley FXJ, Manolas V, Skolarikos AA. Role of α -blockers in the treatment of stent-related symptoms: a prospective randomized control study. *Urology.* 2014;83:56-61.
421. He F, Man L-B, Li G-Z, Liu N. Efficacy of α -blocker in improving ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis of both direct and indirect comparison. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1783-1793.
422. Cha WH, Choi JD, Kim KH, Seo YJ, Lee K. Comparison and efficacy of low-dose and standard-dose tamsulosin and alfuzosin in medical expulsive therapy for lower ureteral calculi: prospective, randomized, comparative study. *Korean J Urol.* 2012;53:349-354.
423. Andersson KE. Advances in the pharmacological control of the bladder. *Exp Physiol.* 1999;84:195-213.
424. Shalaby E, Ahmed A-F, Maarouf A, Yahia I, Ali M, Ghobish A. Randomized controlled trial to compare the safety and efficacy of tamsulosin, solifenacin, and combination of both in treatment of double-j stent-related lower urinary symptoms. *Adv Urol.* 2013;2013:752382.
425. Park SC, Jung SW, Lee JW, Rim JS. The effects of tolterodine extended release and alfuzosin for the treatment of double-j stent-related symptoms. *J Endourol.* 2009;23:1913-1917.
426. Maldonado-Avila M, Garduño-Arteaga L, Jungfermann-Guzman R, Manzanilla-Garcia HA, Rosas-Nava E, Procuna-Hernandez N, et al. Efficacy of tamsulosin, oxybutynin, and their combination in the control of double-j stent-related lower urinary tract symptoms. *Int Braz J Urol.* 2016;42:487-493.
427. Wang J, Zhang X, Zhang T, Mu J, Bai B, Lei Y. The role of solifenacin, as monotherapy or combination with tamsulosin in ureteral stent-related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2017;35:1669-1680.
428. Sivalingam S, Streeper NM, Sehgal PD, Sninsky BC, Best SL, Nakada SY. Does combination therapy with tamsulosin and tolterodine improve ureteral stent discomfort compared with tamsulosin alone? A double-blind, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2016;195:385-390.
429. Lee Y-J, Huang K-H, Yang H-J, Chang H-C, Chen J, Yang T-K. Solifenacin improves double-J stent-related symptoms in both genders following uncomplicated ureteroscopy. *Urol Res.* 2013;41:247-252.
430. Tehranchi A, Rezaei Y, Khalkhali H, Rezaei M. Effects of terazosin and tolterodine on ureteral stent related symptoms: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Int Braz J Urol.* 2013;39:832-840.
431. Chen Y-B, Gao L, Jiang Q, Ran K, Luo R-T. Tamsulosin monotherapy is effective in reducing ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis of randomized controlled

- studies. *Curr Med Sci.* 2019;39:707-718.
432. Dellis AE, Papatsoris AG, Keeley FXJ, Bamias A, Deliveliotis C, Skolarikos AA. Tamsulosin, solifenacin, and their combination for the treatment of stent-related symptoms: A randomized controlled study. *J Endourol.* 2017;31:100-109.
 433. EL-Nahas AR, Tharwat M, Elsaadany M, Mosbah A, Gaballah MA. A randomized controlled trial comparing alpha blocker (tamsulosin) and anticholinergic (solifenacin) in treatment of ureteral stent-related symptoms. *World J Urol.* 2016;34:963-968.
 434. Yan H, Wang Y, Sun R, Cui Y. The efficacy of antimuscarinics alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of ureteral stent-related symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2017;99:6-13.
 435. Liu Q, Liao B, Zhang R, Jin T, Zhou L, Luo D, et al. Combination therapy only shows short-term superiority over monotherapy on ureteral stent-related symptoms - outcome from a randomized controlled trial. *BMC Urol.* 2016;16:66.
 436. Aggarwal SP, Priyadarshi S, Tomar V, Yadav SS, Gangkak G, Vyas N, et al. A randomized controlled trial to compare the safety and efficacy of Tadalafil and Tamsulosin in relieving double J stent related symptoms. *Adv Urol.* 2015;2015:592175.
 437. Tharwat M, Elsaadany MM, Lashin AM, EL-Nahas AR. A randomized controlled trial evaluating sildenafil citrate in relieving ureteral stent-related symptoms. *World J Urol.* 2018;36:1877-1881.
 438. Senderovich H, Jeyapragasan G. Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true? *Curr Med Res Opin.* 2018;34:677-682.
 439. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2010;11:456-465.
 440. Ifuku M, Iseki M, Hidaka I, Morita Y, Komatus S, Inada E. Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. *Pain Med.* 2011;12:1112-1116.
 441. Hansen HC. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J.* 2000;93:238-242.
 442. Carbone A, Palleschi G, Conte A, Bova G, Iacovelli E, Bettolo CM, et al. Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:206-214.
 443. Ragab M, Soliman MG, Tawfik A, Abdel Raheem A, El-Tatawy H, Abo Farha M, et al. The role of pregabalin in relieving ureteral stent-related symptoms: a randomized controlled clinical trial. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:961-966.
 444. Beiko DT, Watterson JD, Knudsen BE, Nott L, Pautler SE, Brock GB, et al. Double-blind randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of intravesical agents for ureteral stent symptoms after extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol.* 2004;18:723-730.
 445. Roberts G, Leslie R, Robb S, Siemens DR, Beiko D. Intraureteral lidocaine for ureteral stent symptoms post-ureteroscopy: A randomized, phase 2, placebo-controlled trial. *Can Urol Assoc J.* 2017;11:326-330.
 446. Sur RL, Haleblan GE, Cantor DA, Springhart WP, Albala DM, Preminger GM. Efficacy of intravesical ropivacaine injection on urinary symptoms following ureteral stenting: A randomized, controlled study. *J Endourol.* 2008;22:473-478.

447. Gupta M, Patel T, Xavier K, Maruffo F, Lehman D, Walsh R, et al. Prospective Randomized Evaluation of Periureteral Botulinum Toxin Type A Injection for Ureteral Stent Pain Reduction. *J Urol*. 2010;183:598-602.
448. Beysens M, Tailly TO. Ureteral stents in urolithiasis. *Asian J Urol*. 2018;5:274-286.
449. Barros AA, Oliveira C, Lima E, Duarte ARC, Healy K, Reis RL. *Ureteral Stents Technology: Biodegradable and Drug-Eluting Perspective*. Vol 7. Elsevier Ltd.; 2017.
450. Forbes C, Scotland KB, Lange D, Chew BH. Innovations in ureteral stent technology. *Urol Clin North Am*. 2019;46:245-255.
451. Beiko DT, Knudsen BE, Denstedt JD. Advances in ureteral stent design. *J Endourol*. 2003;17:195-199.
452. Brotherhood H, Lange D, Chew BH. Advances in ureteral stents. *Transl Androl Urol*. 2014;3:314-319.
453. Wang L, Yang G, Xie H, Chen F. Prospects for the research and application of biodegradable ureteral stents: from bench to bedside. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2018;29:1657-1666.
454. Chew BH, Denstedt JD. Technology insight: Novel ureteral stent materials and designs. *Nat Clin Pract Urol*. 2004;1:44-48.
455. Chew BH, Lange D. Advances in ureteral stent development. *Curr Opin Urol*. 2016;26:277-282.
456. Watterson JD, Cadieux P a, Beiko DT, Cook AJ, Burton JP, Harbottle RR, et al. Oxalate-degrading enzymes from *Oxalobacter formigenes*: a novel device coating to reduce urinary tract biomaterial-related encrustation. *J Endourol*. 2003;17:269-274.
457. Mosayyebi A, Vijayakumar A, Yue QY, Bres-Niewada E, Manes C, Carugo D, et al. Engineering solutions to ureteral stents: material, coating and design. *Cent Eur J Urol*. 2017;70:270-274.
458. Mosayyebi A, Manes C, Carugo D, Somani BK. Advances in ureteral stent design and materials. *Curr Urol Rep*. 2018;19:1-9.
459. Ecke TH, Bartel P, Hallmann S, Ruttloff J. Evaluation of symptoms and patients' comfort for JJ-ureteral stents with and without antireflux-membrane valve. *Urology*. 2010;75:212-216.
460. Kim HW, Park C-J, Seo S, Park Y, Lee JZ, Shin DG, et al. Evaluation of a polymeric flap valve-attached ureteral stent for preventing vesicoureteral reflux in elevated intravesical pressure conditions: A pilot study using a porcine model. *J Endourol*. 2016;30:428-432.
461. Dunn MD, Portis AJ, Kahn SA, Yan Y, Shalhav AL, Elbahnasy AM, et al. Clinical effectiveness of new stent design: Randomized single-blind comparison of tail and double-pigtail stents. *J Endourol*. 2000;14:195-202.
462. Soria F, de la Cruz JE, Morcillo E, Rioja J, Sánchez-Margallo FM. Catéteres ureterales antirreflujo. *Arch Esp Urol*. 2016;69:544-552.
463. Yamaguchi O, Yoshimura Y, Irisawa C, Shiraiwa Y. Prototype of a reflux-preventing ureteral stent and its clinical use. *Urology*. 1992;40:326-329.

464. Ahmadzadeh M. Flap valve ureteral stent with an antireflux function: a review of 46 cases. *Urol Int.* 1992;48:466-468.
465. Ritter M, Krombach P, Knoll T, Michel MS, Haecker A. Initial experience with a newly developed antirefluxive ureter stent. *Urol Res.* 2012;40:349-353.
466. Lasaponara F, Catti M, Morabito F, Volpe A, Manassero F, Ferrando U. Use of small calibre JJ ureteral stent with anti-reflux valve in uretero-vesical anastomosis during renal transplantation. *Minerva Urol Nefrol.* 2000;52:195-199.
467. Lasaponara F, Manassero F, Catti M, Rossi R, Ferrando U. The use of the small caliber JJ stent with anti-reflux valve in double kidney transplant. Personal experience. *Minerva Urol Nefrol.* 2002;54:9-13.
468. Battaglia M, Ditunno P, Selvaggio O, Palazzo S, Bettocchi C, Peschechera R, et al. Double J stent with antireflux device in the prevention of short-term urological complications after cadaveric kidney transplantation: Single-center prospective randomized study. *Transplant Proc.* 2005;37:2525-2526.
469. Ay N, Bahadır MV, Anil M, Alp V, Kaya Ş, Seviç½k U, et al. Comparison of anti-reflux mechanism between Double-J-Stent and standart Double-J-Stent use for risk of BK nephropathy and urinary tract Infection in kidney transplantation. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:16340-16345.
470. Park C-J, Kim H-W, Jeong S, Seo S, Park Y, Moon HS, et al. Anti-reflux ureteral stent with polymeric flap valve using three-dimensional printing: An in vitro study. *J Endourol.* 2015;29:933-938.
471. Sighinolfi MC, Sighinolfi GP, Galli E, Micali S, Ferrari N, Mofferdin A, et al. Chemical and mineralogical analysis of ureteral stent encrustation and associated risk factors. *Urology.* 2015;86:703-706.
472. Rassweiler M-C, Michel M-S, Ritter M, Honeck P. Magnetic Ureteral Stent Removal Without Cystoscopy: A Randomized Controlled Trial. *J Endourol.* 2017;31:762-766.
473. Sevcenco S, Eredics K, Lusuardi L, Klingler HC. Evaluation of pain perception associated with use of the magnetic-end ureteric double-J stent for short-term ureteric stenting. *World J Urol.* 2018;36:475-479.
474. Krebs A, Deane LA, Borin JF, Edwards RA, Sala LG, Khan F, et al. The “buoy” stent: evaluation of a prototype indwelling ureteric stent in a porcine model. *BJU Int.* 2009;104:88-92.
475. Siegel JF, Smith AD. The ideal ureteral stent for antegrade and retrograde endopyelotomy: what would it be like? *J Endourol.* 1993;7:151-154.
476. Lee JN, Kim BS. Comparison of efficacy and bladder irritation symptoms among three different ureteral stents: A double-blind, prospective, randomized controlled trial. *Scand J Urol.* 2015;49:237-241.
477. Kawahara T, Ito H, Terao H, Ogawa T, Uemura H, Kubota Y, et al. Changing to a loop-type ureteral stent decreases patients’ stent-related symptoms. *Urol Res.* 2012;40:763-767.
478. Berkman DS, Lee MW, Landman J, Gupta M. Tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL) with reversed polaris™ loop stent: Reduced postoperative pain and narcotic use. *J Endourol.* 2008;22:2245-2249.

479. Vogt B. Ureteral stent obstruction and stent's discomfort are not irreparable damages. *Urol Case Reports*. 2018;20:100-101.
480. Vogt B. Challenges to attenuate ureteric stent-related symptoms: Reflections on the need to fashion a new dynamic stent design consequent upon a case report. *Res Reports Urol*. 2019;11:277-281.
481. Vogt B, Desfemmes F-N, Desgrippes A, Ponsot Y. Minijfil®: A new safe and effective stent for well-tolerated repeated extracorporeal shockwave lithotripsy or ureteroscopy for medium-to-large kidney stones? *Nephrourol Mon*. 2016;8:e40788.
482. Vogt B, Desgrippes A, Desfemmes F-N. Sondes JFil et MiniJFil: Progrès décisifs dans la tolérance des sondes urétérales et propriétés inattendues du fil urétéral. *Prog en Urol*. 2014;24:441-450.
483. Vogt B, Desgrippes A, Desfemmes F. Sonde JFil et MiniJFil : analyse des données de 280 patients et applications pratiques de la dilatation urétérale. *Progrès en Urol*. 2014;24:795-796.
484. Vogt B, Desgrippes A, Desfemmes F. Sondes JFil et MiniJFil. Stratégie dans le traitement de gros calculs rénaux et utilisation d'un urétroscope souple 11F avec Lithoclast. *Progrès en Urol*. 2014;24:896.
485. Dauleh MI, Byrne DJ, Baxby K. Non-refluxing minimal irritation ureteric stent. *Br J Urol*. 1995;76:795-796.
486. Ponsot Y, Sawhney S, Carmel M. [A simple alteration in a ureteral double J stent to improve its clinical acceptability]. *Prog Urol*. 1994;4:420-422.
487. Soria F, Morcillo E, de la Cruz JE, Serrano A, Estébanez J, Sanz JL, et al. Antireflux ureteral stent proof of concept assessment after minimally invasive treatment of obstructive uropathy in animal model. *Arch Esp Urol*. 2018;71:607-613.
488. Chew BH, Rebullar KA, Harriman D, McDougall E, Paterson RF, Lange D. Percuflex helical ureteral stents significantly reduce patient analgesic requirements compared to control stents. *J Endourol*. 2017;31:1321-1325.
489. Mucksavage P, Pick D, Haydel D, Etafy M, Kerbl DC, Lee JY, et al. An in vivo evaluation of a novel spiral cut flexible ureteral stent. *Urology*. 2012;79:733-737.
490. Hafron J, Ost MC, Tan BJ, Fogarty JD, Hoening DM, Lee BR, et al. Novel dual-lumen ureteral stents provide better ureteral flow than single ureteral stent in ex vivo porcine kidney model of extrinsic ureteral obstruction. *Urology*. 2006;68:911-915.
491. Mardis HK, Kroeger RM. Ureteral stents. Materials. *Urol Clin North Am*. 1988;15:471-479.
492. Mardis HK, Kroeger RM, Morton JJ, Donovan JM. Comparative evaluation of materials used for internal ureteral stents. *J Endourol*. 1993;7:105-115.
493. Mardis HK, Hepperlen TW, Kammandel H. Double pigtail ureteral stent. *Urology*. 1979;14:23-26.
494. Gorman SP, Jones DS, Bonner MC, Akay M, Keane PF. Mechanical performance of polyurethane ureteral stents in vitro and ex vivo. *Biomaterials*. 1997;18:1379-1383.
495. Watterson JD, Cadieux PA, Stickler D, Reid G, Denstedt JD. Swarming of *Proteus mirabilis* over ureteral stents: a comparative assessment. *J Endourol*. 2003;17:523-527.

496. Tunney MM, Keane PF, Jones DS, Gorman SP. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation. *Biomaterials*. 1996;17:1541-1546.
497. Beiko DT, Knudsen BE, Watterson JD, Denstedt JD. Biomaterials in urology. *Curr Urol Rep*. 2003;4:51-55.
498. Marx M, Bettmann MA, Bridge S, Brodsky G, Boxt LM, Richie JP. The effects of various indwelling ureteral catheter materials on the normal canine ureter. *J Urol*. 1988;139:180-185.
499. Hofmann R, Hartung R. Ureteral stents—materials and new forms. *World J Urol*. 1989;7:154-157.
500. Hendlin K, Dockendorf K, Horn C, Pshon N, Lund B, Monga M. Ureteral stents: Coil strength and durometer. *Urology*. 2006;68:42-45.
501. Joshi HB, Chitale S V, Nagarajan M, Irving SO, Browning AJ, Biyani CS, et al. A prospective randomized single-blind comparison of ureteral stents composed of firm and soft polymer. *J Urol*. 2005;174:2303-2306.
502. Davenport K, Kumar V, Collins J, Melotti R, Timoney AG, Keeley FXJ. New ureteral stent design does not improve patient quality of life: a randomized, controlled trial. *J Urol*. 2011;185:175-178.
503. Hendlin K, Vedula K, Horn C, Monga M. In vitro evaluation of ureteral stent compression. *Urology*. 2006;67:679-682.
504. Lee C, Kuskowski M, Premoli J, Skemp N, Monga M. Randomized evaluation of ureteral stents using validated symptom questionnaire. *J Endourol*. 2005;19:990-993.
505. Bregg K, Riehle RAJ. Morbidity associated with indwelling internal ureteral stents after shock wave lithotripsy. *J Urol*. 1989;141:510-512.
506. Pryor JL, Langley MJ, Jenkins AD. Comparison of symptom characteristics of indwelling ureteral catheters. *J Urol*. 1991;145:719-722.
507. Lennon GM, Thornhill JA, Sweeney PA, Grainger R, McDermott TE, Butler MR. "Firm" versus "soft" double pigtail ureteric stents: a randomised blind comparative trial. *Eur Urol*. 1995;28:1-5.
508. Chow P-M, Chiang I-N, Chen C-Y, Huang K-H, Hsu J-S, Wang S-M, et al. Malignant ureteral obstruction: Functional duration of metallic versus polymeric ureteral stents. *PLoS One*. 2015;10:e0135566.
509. Chow P-M, Hsu J-S, Huang C-Y, Wang S-M, Lee Y-J, Huang K-H, et al. Metallic ureteral stents in malignant ureteral obstruction: Clinical factors predicting stent failure. *J Endourol*. 2014;28:729-734.
510. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *J Urol*. 1989;142:277-279.
511. Feng MI, Bellman GC, Shapiro CE. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. *J Endourol*. 1999;13:521-524.
512. Christman MS, L'esperance JO, Choe CH, Stroup SP, Auge BK. Analysis of ureteral stent compression force and its role in malignant obstruction. *J Urol*. 2009;181:392-396.
513. Liatsikos E, Kallidonis P, Kyriazis I, Constantinidis C, Hendlin K, Stolzenburg J-U, et al.

- Ureteral obstruction: is the full metallic double-pigtail stent the way to go? *Eur Urol.* 2010;57:480-486.
514. Christman MS, L'Esperance JO, Choe CH, Stroup SP, Auge BK. Analysis of ureteric stent kinking forces: the role of curvature in stent failure. *BJU Int.* 2010;105:866-869.
 515. Miyaoka R, Hendlin K, Monga M. Resistance to extrinsic compression and maintenance of intraluminal flow in coil-reinforced stents (Silhouette Scaffold Device): an in vitro study. *J Endourol.* 2010;24:595-598.
 516. Blaschko SD, Deane LA, Krebs A, Abdelshehid CS, Khan F, Borin J, et al. In-vivo evaluation of flow characteristics of novel metal ureteral stent. *J Endourol.* 2007;21:780-783.
 517. Wang H-J, Lee TY, Luo HL, Chen C-H, Shen Y-C, Chuang Y-C, et al. Application of resonance metallic stents for ureteral obstruction. *BJU Int.* 2011;108:428-432.
 518. Stainer V, Jones R, Agawal S, Shergill IS. The use of Cook Resonance metallic ureteral stent in cases of obstructive uropathy from persistent neoureteral stenosis, following kidney transplantation. *J Endourol Case Reports.* 2017;3:39-41.
 519. Proietti S, Sofer M, Giannantoni A, Luciani L, Taverna G, Giusti G. Resonance® metallic stent in patients with ureterocutaneostomies. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:207-212.
 520. Nagele U, Kuczyk MA, Horstmann M, Hennenlotter J, Sievert K-D, Schilling D, et al. Initial clinical experience with full-length metal ureteral stents for obstructive ureteral stenosis. *World J Urol.* 2008;26:257-262.
 521. Kang Q, Jiang F, Yu Y, Shen C, Lv H, Yang B. Application of resonance metallic stents for malignant ureteral obstruction. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2018;27:333-338.
 522. Hsu J-S, Huang C-Y, Liu K-L, Chow P-M. Risk factors for primary failure of metallic ureteral stents: Experience from a tertiary center. *J Endourol.* Published online 2018: end.2017.0611.
 523. Abdulmajed MI, Jones VW, Shergill IS. The first use of Resonance® metallic ureteric stent in a case of obstructed transplant kidney. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5:375-377.
 524. López-Huertas HL, Polcari AJ, Acosta-Miranda A, Turk TMT. Metallic ureteral stents: A cost-effective method of managing benign upper tract obstruction. *J Endourol.* 2010;24:483-485.
 525. Yang L, Whiteside S, Cadieux PA, Denstedt JD. Ureteral stent technology: Drug-eluting stents and stent coatings. *Asian J Urol.* 2015;2:194-201.
 526. Lo J, Lange D, Chew B. Ureteral stents and foley catheters-associated urinary tract infections: The role of coatings and materials in infection prevention. *Antibiotics.* 2014;3:87-97.
 527. Gorman SP, Tunney MM, Keane PF, Van Bladel K, Bley B. Characterization and assessment of a novel poly(ethylene oxide)/polyurethane composite hydrogel (Aquavenep) as a ureteral stent biomaterial. *J Biomed Mater Res.* 1998;39:642-649.
 528. Norman RW, Scurr DS, Robertson WG, Peacock M. Inhibition of calcium oxalate crystallisation by pentosan polysulphate in control subjects and stone formers. *Br J Urol.* 1984;56:594-598.
 529. Ratner BD, Horbett T, Hoffman AS, Hauschka SD. Cell adhesion to polymeric materials:

- implications with respect to biocompatibility. *J Biomed Mater Res.* 1975;9:407-422.
530. Desgrandchamps F, Moulinier F, Daudon M, Teillac P, Duc ALE. An in vitro comparison of urease-induced encrustation of JJ stents in human urine. *Br J Urol.* 1997;79:24-27.
531. John T, Rajpurkar A, Smith G, Fairfax M, Triest J. Antibiotic pretreatment of hydrogel ureteral stent. *J Endourol.* 2007;21:1211-1216.
532. Szell T, Dressler FF, Goelz H, Bluemel B, Miernik A, Brandstetter T, et al. In vitro effects of a novel coating agent on bacterial biofilm development on ureteral stents. *J Endourol.* 2019;33:225-231.
533. Francois P, Vaudaux P, Nurdin N, Mathieu HJ, Descouts P, Lew DP. Physical and biological effects of a surface coating procedure on polyurethane catheters. *Biomaterials.* 1996;17:667-678.
534. Tunney MM, Gorman SP. Evaluation of a poly(vinyl pyrrolidone)-coated biomaterial for urological use. *Biomaterials.* 2002;23:4601-4608.
535. J CE, V O, W SP, I Q, A VT, C WM, et al. Biocompatible surfaces using methacryloylphosphorylcholine laurylmethacrylate copolymer. *ASAIO J.* 1994;40:853-857.
536. Stickler DJ, Evans A, Morris N, Hughes G. Strategies for the control of catheter encrustation. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:499-506.
537. Lopez-Lopez G, Pascual A, Perea EJ. Effect of plastic catheter material on bacterial adherence and viability. *J Med Microbiol.* 1991;34:349-353.
538. Soria F, Morcillo E, Pamplona M, Uson J, Sanchez-Margallo FM. Evaluation in an animal model of a hybrid covered metallic ureteral stent: a new design. *Urology.* 2013;81:458-463.
539. Chung H-H, Lee SH, Cho SB, Park HS, Kim YS, Kang BC, et al. Comparison of a new polytetrafluoroethylene-covered metallic stent to a noncovered stent in canine ureters. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:619-628.
540. Kim M, Hong B, Park HK. Long-term outcomes of double-layered polytetrafluoroethylene membrane-covered self-expandable segmental metallic stents (Uventa) in patients with chronic ureteral obstructions: Is it really safe? *J Endourol.* 2016;30:1339-1346.
541. Chung HH, Kim MD, Won JY, Won JH, Cho SB, Seo T-S, 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;37:463-470.
542. Laube N, Kleinen L, Bradenahl J, Meissner A. Diamond-like carbon coatings on ureteral stents-A new strategy for decreasing the formation of crystalline bacterial biofilms? *J Urol.* 2007;177:1923-1927.
543. Saint S, Meddings JA, Calfee D, Kowalski CP, Krein SL. Catheter-associated urinary tract infection and the Medicare rule changes. *Ann Intern Med.* 2009;150:877-884.
544. Slawson RM, Van Dyke MI, Lee H, Trevors JT. Germanium and silver resistance, accumulation, and toxicity in microorganisms. *Plasmid.* 1992;27:72-79.
545. Dayyoub E, Frant M, Pinnapireddy SR, Liefeith K, Bakowsky U. Antibacterial and anti-

- encrustation biodegradable polymer coating for urinary catheter. *Int J Pharm.* 2017;531:205-214.
546. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv.* 2009;27:76-83.
547. Davenport K, Keeley FX. Evidence for the use of silver-alloy-coated urethral catheters. *J Hosp Infect.* 2005;60:298-303.
548. Beattie M, Taylor J. Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: a systematic review of the literature. *J Clin Nurs.* 2011;20:2098-2108.
549. Zupkas P, Parsons CL, Percival C, Monga M. Pentosanpolysulfate coating of silicone reduces encrustation. *J Endourol.* 2000;14:483-488.
550. 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;21:379-386.
551. 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;86:414-421.
552. Riedl CR, Witkowski M, Plas E, Pflueger H. Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: A preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:507-510.
553. Elgue G, Blombäck M, Olsson P, Riesenfeld J. On the mechanism of coagulation inhibition on surfaces with end point immobilized heparin. *Thromb Haemost.* 1993;70:289-293.
554. Lange D, Elwood CN, Choi K, Hendlin K, Monga M, Chew BH. Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties. *J Urol.* 2009;182:1194-1200.
555. Gao G, Yu K, Kindrachuk J, Brooks DE, Hancock REW, Kizhakkedathu JN. Antibacterial surfaces based on polymer brushes: investigation on the influence of brush properties on antimicrobial peptide immobilization and antimicrobial activity. *Biomacromolecules.* 2011;12:3715-3727.
556. Glinel K, Thebault P, Humblot V, Pradier CM, Jouenne T. Antibacterial surfaces developed from bio-inspired approaches. *Acta Biomater.* 2012;8:1670-1684.
557. Lopez-Leban F, Kiran MD, Wolcott R, Balaban N. Molecular mechanisms of RIP, an effective inhibitor of chronic infections. *Int J Artif Organs.* 2010;33:582-589.
558. Cirioni O, Giacometti A, Kamysz W, Silvestri C, Riva A, Della Vittoria A, et al. In vitro activities of tachyplesin III against *Pseudomonas aeruginosa*. *Peptides.* 2007;28:747-751.
559. Muta T, Fujimoto T, Nakajima H, Iwanaga S. Tachyplesins isolated from hemocytes of Southeast Asian horseshoe crabs (*Carcinoscorpius rotundicauda* and *Tachyplesus gigas*): identification of a new tachyplesin, tachyplesin III, and a processing intermediate of its precursor. *J Biochem.* 1990;108:261-266.
560. Minardi D, Ghiselli R, Cirioni O, Giacometti A, Kamysz W, Orlando F, et al. The antimicrobial peptide tachyplesin III coated alone and in combination with intraperitoneal piperacillin-tazobactam prevents ureteral stent *Pseudomonas* infection in a rat subcutaneous pouch model. *Peptides.* 2007;28:2293-2298.

561. Yu K, Lo JCY, Mei Y, Haney EF, Siren E, Kalathottukaren MT, et al. Toward infection-resistant surfaces: Achieving high antimicrobial peptide potency by modulating the functionality of polymer brush and peptide. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7:28591-28605.
562. Yu K, Lo JCY, Yan M, Yang X, Brooks DE, Hancock REW, et al. Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model. *Biomaterials*. 2017;116:69-81.
563. Gultekinoglu M, Tunc Sarisozen Y, Erdogdu C, Sagiroglu M, Aksoy EA, Oh YJ, et al. Designing of dynamic polyethyleneimine (PEI) brushes on polyurethane (PU) ureteral stents to prevent infections. *Acta Biomater*. 2015;21:44-54.
564. Gultekinoglu M, Kurum B, Karahan S, Kart D, Sagiroglu M, Ertaş N, et al. Polyethyleneimine brushes effectively inhibit encrustation on polyurethane ureteral stents both in dynamic bioreactor and in vivo. *Mater Sci Eng C*. 2017;71:1166-1174.
565. Carlson RP, Taffs R, Davison WM, Stewart PS. Anti-biofilm properties of chitosan-coated surfaces. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2008;19:1035-1046.
566. Yang S-H, Lee Y-SJ, Lin F-H, Yang J-M, Chen K-S. Chitosan/poly(vinyl alcohol) blending hydrogel coating improves the surface characteristics of segmented polyurethane urethral catheters. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;83:304-313.
567. Tan H, Peng Z, Li Q, Xu X, Guo S, Tang T. The use of quaternised chitosan-loaded PMMA to inhibit biofilm formation and downregulate the virulence-associated gene expression of antibiotic-resistant staphylococcus. *Biomaterials*. 2012;33:365-377.
568. Fu J, Ji J, Yuan W, Shen J. Construction of anti-adhesive and antibacterial multilayer films via layer-by-layer assembly of heparin and chitosan. *Biomaterials*. 2005;26:6684-6692.
569. Hachem R, Reitzel R, Borne A, Jiang Y, Tinkey P, Uthamanthil R, et al. Novel antiseptic urinary catheters for prevention of urinary tract infections: correlation of in vivo and in vitro test results. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5145-5149.
570. Pechey A, Elwood CN, Wignall GR, Dalsin JL, Lee BP, Vanjecek M, et al. Anti-adhesive coating and clearance of device associated uropathogenic *Escherichia coli* cystitis. *J Urol*. 2009;182:1628-1636.
571. Ko R, Cadieux PA, Dalsin JL, Lee BP, Elwood CN, Razvi H. First prize: Novel uropathogen-resistant coatings inspired by marine mussels. *J Endourol*. 2008;22:1153-1160.
572. Macphee RA, Koepsel J, Taily T, Vangala SK, Brennan L, Cadieux PA, et al. Application of novel 3,4-dihydroxyphenylalanine-containing antimicrobial polymers for the prevention of uropathogen attachment to urinary biomaterials. *J Endourol*. 2019;33:590-597.
573. Cormio L, La Forgia P, La Forgia D, Siitonen A, Ruutu M. Is it possible to prevent bacterial adhesion onto ureteric stents? *Urol Res*. 1997;25:213-216.
574. Cormio L, La Forgia P, Siitonen A, Ruutu M, Törmälä P, Taljah M. Immersion in antibiotic solution prevents bacterial adhesion onto biodegradable prostatic stents. *Br J Urol*. 1997;79:409-413.
575. Chew BH, Cadieux PA, Reid G, Denstedt JD. In-vitro activity of triclosan-eluting ureteral stents against common bacterial uropathogens. *J Endourol*. 2006;20:949-958.
576. Cadieux PA, Chew BH, Knudsen BE, DeJong K, Rowe E, Reid G, et al. Triclosan loaded

- ureteral stents decrease *Proteus mirabilis* 296 infection in a rabbit urinary tract infection model. *J Urol*. 2006;175:2331-2335.
577. Cadieux PA, Chew BH, Nott L, Seney S, Elwood CN, Wignall GR, et al. Use of triclosan-eluting ureteral stents in patients with long-term stents. *J Endourol*. 2009;23:1187-1194.
578. Mendez-Probst CE, Goneau LW, MacDonald KW, Nott L, Seney S, Elwood CN, et al. The use of triclosan eluting stents effectively reduces ureteral stent symptoms: A prospective randomized trial. *BJU Int*. 2012;110:749-754.
579. Chew BH, Davoudi H, Li J, Denstedt JD. An in vivo porcine evaluation of the safety, bioavailability, and tissue penetration of a ketorolac drug-eluting ureteral stent designed to improve comfort. *J Endourol*. 2010;24:1023-1029.
580. Krambeck AE, Walsh RS, Denstedt JD, Preminger GM, Li J, Evans JC, et al. A novel drug eluting ureteral stent: a prospective, randomized, multicenter clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of a ketorolac loaded ureteral stent. *J Urol*. 2010;183:1037-1042.
581. Barros AA, Browne S, Oliveira C, Lima E, Duarte ARC, Healy KE, et al. Drug-eluting biodegradable ureteral stent: New approach for urothelial tumors of upper urinary tract cancer. *Int J Pharm*. 2016;513:227-237.
582. Noimark S, Dunnill CW, Wilson M, Parkin IP. The role of surfaces in catheter-associated infections. *Chem Soc Rev*. 2009;38:3435-3448.
583. Reid G, Sharma S, Advikolanu K, Tieszer C, Martin RA, Bruce AW. Effects of ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin on in vitro adhesion and survival of *Pseudomonas aeruginosa* AK1 on urinary catheters. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1490-1495.
584. Walder B, Pittet D, Tramèr MR. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:748-756.
585. Dave RN, Joshi HM, Venugopalan VP. Novel biocatalytic polymer-based antimicrobial coatings as potential ureteral biomaterial: preparation and in vitro performance evaluation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:845-853.
586. Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1955-1958.
587. Rose WE, Poppens PT. Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:485-488.
588. Minardi D, Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Mocchegiani F, Gabrielli E, et al. Efficacy of tigecycline and rifampin alone and in combination against enterococcus faecalis biofilm infection in a rat model of ureteral stent. *J Surg Res*. 2012;176:1-6.
589. Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Minardi D, Gabrielli E, Orlando F, et al. Effect of the combination of clarithromycin and amikacin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in an animal model of ureteral stent infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1318-1323.

590. Singha P, Locklin J, Handa H. A review of the recent advances in antimicrobial coatings for urinary catheters. *Acta Biomater.* 2017;50:20-40.
591. Bhargava HN, Leonard PA. Triclosan: applications and safety. *Am J Infect Control.* 1996;24:209-218.
592. Heath RJ, White SW, Rock CO. Inhibitors of fatty acid synthesis as antimicrobial chemotherapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002;58:695-703.
593. Elwood CN, Chew BH, Seney S, Jass J, Denstedt JD, Cadieux PA. Triclosan inhibits uropathogenic Escherichia coli-stimulated tumor necrosis factor- α secretion in T24 bladder cells in vitro. *J Endourol.* 2007;21:1217-1222.
594. Elwood CN, Lange D, Nadeau R, Seney S, Summers K, Chew BH, et al. Novel in vitro model for studying ureteric stent-induced cell injury. *BJU Int.* 2010;105:1318-1323.
595. Wignall GR, Goneau LW, Chew BH, Denstedt JD, Cadieux PA. The effects of triclosan on uropathogen susceptibility to clinically relevant antibiotics. *J Endourol.* 2008;22:2349-2356.
596. Barros AA, Oliveira C, Reis RL, Lima E, Duarte ARC. Ketoprofen-eluting biodegradable ureteral stents by CO₂ impregnation: In vitro study. *Int J Pharm.* 2015;495:651-659.
597. Price CT, Lee IR, Gustafson JE. The effects of salicylate on bacteria. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:1029-1043.
598. Bryers JD, Jarvis RA, Lebo J, Prudencio A, Kyriakides TR, Uhrich K. Biodegradation of poly(anhydride-esters) into non-steroidal anti-inflammatory drugs and their effect on Pseudomonas aeruginosa biofilms in vitro and on the foreign-body response in vivo. *Biomaterials.* 2006;27:5039–5048.
599. Dametto FR, Ferraz CCR, Gomes BPF de A, Zaia AA, Teixeira FB, de Souza-Filho FJ. In vitro assessment of the immediate and prolonged antimicrobial action of chlorhexidine gel as an endodontic irrigant against Enterococcus faecalis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:768-772.
600. Zelichenko G, Steinberg D, Lorber G, Friedman M, Zaks B, Lavy E, et al. Prevention of initial biofilm formation on ureteral stents using a sustained releasing varnish containing chlorhexidine: In vitro study. *J Endourol.* 2013;27:333-337.
601. Phuengkham H, Nasongkla N. Development of antibacterial coating on silicone surface via chlorhexidine-loaded nanospheres. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26:78.
602. Darouiche RO, Mansouri MD, Gawande P V., Madhyastha S. Efficacy of combination of chlorhexidine and protamine sulphate against device-associated pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:651-657.
603. Gao L, Wang Y, Li Y, Xu M, Sun G, Zou T, et al. Biomimetic biodegradable Ag@Au nanoparticle-embedded ureteral stent with a constantly renewable contact-killing antimicrobial surface and antibiofilm and extraction-free properties. *Acta Biomater.* 2020;114:117-132.
604. Hernández S, Hidalgo D, Sacco A, Chiodoni A, Lamberti A, Cauda V, et al. Comparison of photocatalytic and transport properties of TiO₂ and ZnO nanostructures for solar-driven water splitting. *Phys Chem Chem Phys.* 2015;17:7775-7786.
605. Laurenti M, Grochowicz M, Cauda V. Porous ZnO/2-hydroxyethyl methacrylate eluting coatings for ureteral stent applications. *Coatings.* 2018;8:1-15.

606. Laurenti M, Grochowicz M, Dragoni E, Carofiglio M, Limongi T, Cauda V. Biodegradable and Drug-Eluting Inorganic Composites Based on Mesoporous Zinc Oxide for Urinary Stent Applications. *Mater (Basel, Switzerland)*. 2020;13:E3821.
607. De Grazia A, Somani BK, Soria F, Carugo D, Mosayyebi A. Latest advancements in ureteral stent technology. *Transl Androl Urol*. 2019;8:S436-S441.
608. Soria F, Morcillo E, Lopez de Alda A, Pastor T, Sánchez-Margallo FM. Catéteres y stents urinarios biodegradables. ¿Para cuándo? *Arch Esp Urol*. 2016;69:553-564.
609. Barros AA, Oliveira C, Ribeiro AJ, Autorino R, Reis RL, Duarte ARC, et al. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent. *World J Urol*. 2018;36:277-283.
610. Hadaschik BA, Paterson RF, Fazli L, Clinkscales KW, Shalaby SW, Chew BH. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model. *J Urol*. 2008;180:1161-1166.
611. Peppas NA, Langer R. New challenges in biomaterials. *Science*. 1994;263:1715-1720.
612. Pulieri E, Chiono V, Ciardelli G, Vozzi G, Ahluwalia A, Domenici C, et al. Chitosan/gelatin blends for biomedical applications. *J Biomed Mater Res A*. 2008;86:311-322.
613. Barros AA, Rita A, Duarte ARC, Pires RA, Sampaio-Marques B, Ludovico P, et al. Bioresorbable ureteral stents from natural origin polymers. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2015;103:608-617.
614. Gunatillake P, Mayadunne R, Adhikari R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. *Biotechnol Annu Rev*. 2006;12:301-347.
615. Wang X, Zhang L, Chen Q, Hou Y, Hao Y, Wang C, et al. A nanostructured degradable ureteral stent fabricated by electrospinning for upper urinary tract reconstruction. *J Nanosci Nanotechnol*. 2015;15:9899-9904.
616. Zong X, Ran S, Kim K-S, Fang D, Hsiao BS, Chu B. Structure and morphology changes during in vitro degradation of electrospun poly(glycolide-co-lactide) nanofiber membrane. *Biomacromolecules*. 2003;4:416-423.
617. Osman Y, Shokeir A, Gabr M, El-Tabey N, Mohsen T, El-Baz M. Canine ureteral replacement with long acellular matrix tube: Is it clinically applicable? *J Urol*. 2004;172:1151-1154.
618. Talja M, Valimaa T, Tammela T, Petas A, Tormala P. Bioabsorbable and biodegradable stents in urology. *J Endourol*. 1997;11:391-397.
619. Péta A, Vuopio-Varkila J, Siitonen A, Välimaa T, Talja M, Taari K. Bacterial adherence to self-reinforced polyglycolic acid and self-reinforced polylactic acid 96 urological spiral stents in vitro. *Biomaterials*. 1998;19:677-681.
620. Fu W-J, Xu Y-D, Wang Z-X, Li G, Shi J-G, Cui F-Z, et al. New ureteral scaffold constructed with composite poly(L-lactic acid)-collagen and urothelial cells by new centrifugal seeding system. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100:1725-1733.
621. Li G, Wang Z-X, Fu W-J, Hong B-F, Wang X-X, Cao L, et al. Introduction to biodegradable polylactic acid ureteral stent application for treatment of ureteral war injury. *BJU Int*. 2011;108:901-906.
622. Lumiaho J, Heino A, Pietilainen T, Ala-Opas M, Talja M, Valimaa T, et al. The morphological, in situ effects of a self-reinforced bioabsorbable polylactide (SR-PLA 96) ureteric stent; an experimental study. *J Urol*. 2000;164:1360-1363.

623. Wu H, Fan J, Chu C-C, Wu J. Electrospinning of small diameter 3-D nanofibrous tubular scaffolds with controllable nanofiber orientations for vascular grafts. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21:3207-3215.
624. Yang G, Xie H, Huang Y, Lv Y, Zhang M, Shang Y, et al. Immersed multilayer biodegradable ureteral stent with reformed biodegradation: An in vitro experiment. *J Biomater Appl*. 2017;31:1235-1244.
625. Zou T, Wang L, Li W, Wang W, Chen F, King MW. A resorbable bicomponent braided ureteral stent with improved mechanical performance. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014;38:17-25.
626. Wang X, Shan H, Wang J, Hou Y, Ding J, Chen Q, et al. Characterization of nanostructured ureteral stent with gradient degradation in a porcine model. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:3055-3064.
627. Mao L, Shen L, Chen J, Zhang X, Kwak M, Wu Y, et al. A promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application. *Sci Rep*. 2017;7:1-12.
628. Lock JY, Wyatt E, Upadhyayula S, Whall A, Nuñez V, Vullev VI, et al. Degradation and antibacterial properties of magnesium alloys in artificial urine for potential resorbable ureteral stent applications. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2014;102:781-792.
629. Sohrab A, Aneesh S, Sureka SK, Varun M, Nitesh P, Manoj K, et al. Forgotten reminders: an experience with managing 28 forgotten double-J stents and management of related complications. *Indian J Surg*. 2015;77:1165-1171.
630. Murtaza B, Alvi S. Forgotten ureteral stents: An avoidable morbidity. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26:208-212.
631. Kehinde EO, Al-Awadi KA, Tawheed A, Al-Hunayan A, Ali Y, Mahmoud AH. Factors affecting the fate of prolonged forgotten "J" stents. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35:222-227.
632. Monga M, Miyaoka R. Ureteral stent discomfort: Etiology and management. *Indian J Urol*. 2009;25:455.
633. Sancaktutar AA, Adanur Ş, Reşorlu B, Tepeler A, Ziypak T, Söylemez H, et al. The forgotten ureteral stent in children: From diagnosis to treatment. *J Urol*. 2013;189:1054-1060.
634. Wang Y, Xu M, Li W, Mao Y, Da J, Wang Z. It is efficient to monitor the status of implanted ureteral stent using a mobile social networking service application. *Urolithiasis*. 2020;48:79-84.
635. Ulker V, Atalay HA, Cakmak O, Yucel C, Celik O, Kozacioglu Z. Smartphone-based stent tracking application for prevention of forgotten ureteral double-J stents: A prospective study. *Int Braz J Urol*. 2019;45:376-383.
636. Zhang MQ, Zou T, Huang YC, Shang YF, Yang GG, Wang WZ, et al. Braided thin-walled biodegradable ureteral stent: preliminary evaluation in a canine model. *Int J Urol*. 2014;21:401-407.
637. Chew BH, Paterson RF, Clinkscales KW, Levine BS, Shalaby SW, Lange D. In vivo evaluation of the third generation biodegradable stent: a novel approach to avoiding the forgotten stent syndrome. *J Urol*. 2013;189:719-725.
638. Chew BH, Lange D, Paterson RF, Hendlin K, Monga M, Clinkscales KW, et al. Next

- generation biodegradable ureteral stent in a yucatan pig model. *J Urol*. 2010;183:765-771.
639. Lingeman JE, Schulsinger DA, Kuo RL. Phase I trial of a temporary ureteral drainage stent. *J Endourol*. 2003;17:169-171.
640. Lingeman JE, Preminger GM, Berger Y, Denstedt JD, Goldstone L, Segura JW, et al. Use of a temporary ureteral drainage stent after uncomplicated ureteroscopy: results from a phase II clinical trial. *J Urol*. 2003;169:1682-1688.
641. Lumiaho J, Heino A, Tunninen V, Ala-Opas M, Talja M, Valimaa T, et al. New Bioabsorbable Polylactide Ureteral Stent in the Treatment of Ureteral Lesions: An Experimental Study. *J Endourol*. 1999;13:107-112.
642. Lumiaho J, Heino A, Kauppinen T, Talja M, Alhava E, Valimaa T, et al. Drainage and antireflux characteristics of a biodegradable self-reinforced, self-expanding X-ray-positive poly-L,D-lactide spiral partial ureteral stent: an experimental study. *J Endourol*. 2007;21:1559-1564.
643. Jin L, Yao L, Zhou Y, Dai G, Zhang W, Xue B. Investigation of a novel gradient degradable ureteral stent in a beagle dog model. *J Biomater Appl*. 2018;33:466-473.
644. Jin L, Yao L, Yuan F, Dai G, Xue B. Evaluation of a novel biodegradable ureteral stent produced from polyurethane and magnesium alloys. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2020:1-8.
645. Soria F, Morcillo E, Serrano A, Budía A, Fernandez I, Fernández-Aparicio T, et al. Evaluation of a new design of antireflux-biodegradable ureteral Stent in animal model. *Urology*. 2018;115:59-64.
646. Gómez-Blanco JC, Martínez-Reina J, Cruz D, Blas Pagador J, Sánchez-Margallo FM, Soria F. Aplicación de la mecánica de fluidos y la simulación: tracto urinario y catéteres ureterales. *Arch españoles Urol*. 2016;69:451-461.
647. Gómez-Blanco JC, Martínez-Reina FJ, Cruz D, Pagador JB, Sánchez-Margallo FM, Soria F. Fluid Structural Analysis of Urine Flow in a Stented Ureter. *Comput Math Methods Med*. 2016;2016:5710798.
648. Mancha E, Gómez-Blanco JC, Pagador JB, Sánchez-Margallo FM, Soria F. Computational simulation of an innovative antireflux ureteral stent: A preliminary study. *Eur Urol Suppl*. 2018;17:e2009.
649. Soria F, Sun F, Sánchez FM, Ezquerro LJ, Díaz-Güemes I, Usón J. Treatment of experimental ureteral strictures by endourological ureterotomy and implantation of stents in the porcine animal model. *Res Vet Sci*. 2004;76:69-75.
650. Soria F, Delgado MI, Rioja LA, Blas M, Arocena J, Duran E, et al. Endourologic techniques for ureteropelvic junction obstruction therapy. Comparative animal study. *J Pediatr Surg*. 2008;43:1528-1532.
651. Latorre R, López-Albors O, Ramírez G, Al E. Anatomía endoscópica y exploración del aparato urinario. In: Uson J, Soria F, Climent P S-MF, ed. *Endoscopia Veterinaria*. Tomás Rodr. ; 2013:177-201.
652. Molea G, Schonauer F, Bifulco G, D'Angelo D. Comparative study on biocompatibility and absorption times of three absorbable monofilament suture materials (Polydioxanone, Poliglecaprone 25, Glycomer 631). *Br J Plast Surg*. 2000;53:137-141.

653. M. N. *Biopolymers: Processing and Products*. 11th ed. William Andrew—Elsevier; 2015.
654. Péter T, Riedl CR, Stickler D, Márta J, Erzsébet N, Péter B. Heparin coating surface prevents biofilm formation on urologic devices. *Magy Urol*. 2003;15:172-181.
655. Farhatnia Y, Pang JH, Darbyshire A, Dee R, Tan A, Seifalian AM. Next generation covered stents made from nanocomposite materials: A complete assessment of uniformity, integrity and biomechanical properties. *Nanomedicine*. 2016;12:1-12.
656. Kirchmann H PS. Human urine—Chemical composition and fertilizer use efficiency. *Fert Res*. 1995;40:149–154.
657. Flecknell P. Replacement, reduction and refinement. *ALTEX*. 2002;19:73-78.
658. Li H, Yang Z, Liu Y, Wu Z, Pan W, Li S, et al. Is esophageal temperature better to estimate brain temperature during target temperature management in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation? *Biomed Res Int*. 2017;2017:1279307.
659. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23:478-480.
660. Weisse C, Berent AC. Urogenital System. In: *Veterinary Image-Guided Interventions*. John Wiley & Sons, Inc.; 2015:263-288.
661. Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4:8-11.
662. Soria F, Delgado MI, Rioja LA, Arocena J, Blas M, Duran E, et al. Reliability and validity of endoluminal sonography in a porcine model of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol*. 2008;22:133-138.
663. Soria F, Sun F, Duran E, Sanchez FM, Uson J. Metallic ureteral stents versus endoureterotomy as a therapeutic approach for experimental ureteral stricture. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:521-529.
664. Emiliani E, Breda A. Laser endoureterotomy and endopyelotomy: an update. *World J Urol*. 2015;33:583-587.
665. Isogai M, Hamamoto S, Hasebe K, Iida K, Taguchi K, Ando R, et al. Dual ureteral stent placement after redo laser endoureterotomy to manage persistent ureteral stricture. *IJU Case Reports*. 2020;3:93-95.
666. Shirazi M, Natami M, Hekmati P, Farsiani M. Result of endoureterotomy in the management of primary obstructive megaureter in the first year of life: preliminary report. *J Endourol*. 2014;28:79-83.
667. AVMA Panel of Euthanasia. American Veterinary Medical Association. 2000 Report of the AVMA panel on euthanasia. *JAVMA*. 2001;218:680-681.

Anexos

Informe de publicaciones y derechos de autor



Informe del Director de Tesis:

Dr Federico Soria, como director de la tesis que lleva por título “Evaluación experimental de un Innovador Diseño de Catéter Ureteral Biodegradable, Recubierto y Antirreflujo”, de la que es autora la Doctoranda y Licenciada en Veterinaria, Julia Estíbaliz dela Cruz Conty, emite el siguiente informe sobre la categorización de los artículos incluidos. Este informe responde al obligado cumplimiento de art. 46 apartado 2 de la normativa de la UNEX en relación al depósito de tesis doctorales por compendio de publicaciones. Este informe se elevará a la comisión académica del programa de Doctorado en Salud Pública y Animal, R005 para su aprobación.

En la presente tesis doctoral se incluyen lo siguientes artículos:

1. Comparative assessment of biodegradableantireflux heparine coated ureteral stent: animal model study.

Soria F, de La Cruz JE, Caballero-Romeu JP, Pamplona M, Pérez-Fentes D, Resel-Folskerma L, Sanchez-Margallo FM.

BMC Urology. 2021 Feb 28;21(1):32.

doi: 10.1186/s12894-021-00802-x.

PMID: 33639905

PMCID: PMC7916282.

Impact factor (Journal Citation Reports 2019): 1,592. Q3. Puesto 63/85 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

2. Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study.

Soria F, de la Cruz JE, Budia A, Cepeda M, Álvarez S, Serrano A, Sánchez Margallo FM.

Journal of Endourology. 2021 Feb 25.

doi: 10.1089/end.2020.0591. Epub ahead of print. PMID: 33626973.

Impact factor (Journal Citation Reports 2019): 2,328. Q2. Puesto 38/85 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.



3. Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model.

Soria F, de la Cruz JE, Fernández T, Budía A, Serrano A, Sánchez Margallo FM.

Translational Andrology and Urology. In press, 2021.

Impact factor (Journal Citation Reports 2019): 2,445. Q2. Puesto 36/85 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

Todos los coautores de los artículos mencionados aprueban el uso de estos para la realización de esta Tesis Doctoral, además, todos ellos son susceptibles de ser publicados de forma íntegra ya que se dispone del permiso necesario para ello. Las revistas elegidas para la publicación de los artículos son todas relevantes en sus categorías y los artículos son accesibles para la comunidad académica. Por lo tanto, se considera que la presente Tesis Doctoral cumple las condiciones exigidas para optar al grado de doctora.

En Cáceres a

**SORIA GALVEZ
FEDERICO -
21502580H**

Firmado digitalmente
por SORIA GALVEZ
FEDERICO -
21502580H
Fecha: 2021.03.25
17:27:15 +01'00'

Dr. Federico Soria.

Director de Tesis.



Cáceres, 18 de marzo de 2021

Federico Soria Gálvez como Director de la Tesis Doctoral de **Doña Julia Estibaliz de la Cruz Conty**, con D.N.I. 05289539E, alumna del Programa de Doctorado en Salud Pública y Animal (R005).

CERTIFICO

Soria F, **de La Cruz JE**, Caballero-Romeu JP, Pamplona M, Pérez-Fentes D, Resel-Folskerma L, Sanchez-Margallo FM. Comparative assessment of biodegradable-antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study. BMC Urol. 2021 Feb 28;21(1):32. doi: 10.1186/s12894-021-00802-x. PMID: 33639905; PMCID: PMC7916282. Impact factor (Journal Citation Reports 2019): 1,592. Puesto 63/85 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

La autora **de la Cruz JE**, ha contribuido durante la realización de este manuscrito científico en distintos aspectos, como son: participación en la fase experimental, recolección de los datos del estudio, análisis de los resultados del estudio experimental, así como en la escritura del manuscrito.

Un cordial saludo.

**SORIA
GALVEZ
FEDERICO -
21502580H**

Firmado digitalmente por
SORIA GALVEZ
FEDERICO -
21502580H
Fecha: 2021.03.18
13:17:22 +01'00'

Dr. Federico Soria Gálvez



Cáceres, 18 de marzo de 2021

Federico Soria Gálvez como Director de la Tesis Doctoral de **Doña Julia Estibaliz de la Cruz Conty**, con D.N.I. 05289539E, alumna del Programa de Doctorado en Salud Pública y Animal (R005).

CERTIFICO

Soria F, **de la Cruz JE**, Budia A, Cepeda M, Álvarez S, Serrano A, Sánchez Margallo FM. Iatrogenic ureteral injury treatment with biodegradable-antireflux heparin coated ureteral stent. Animal model comparative study. J Endourol. 2021 Feb 25. doi: 10.1089/end.2020.0591. Epub ahead of print. PMID: 33626973.

Impact factor (Journal Citation Reports 2019): 2,328. Puesto 38/85 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

La autora **de la Cruz JE**, ha contribuido durante la realización de este manuscrito científico en distintos aspectos, como son: participación en la fase experimental, recolección de los datos del estudio, análisis de los resultados del estudio experimental, así como en la escritura del manuscrito.

Un cordial saludo.

**SORIA
GALVEZ
FEDERICO -
21502580H**

Firmado digitalmente
por SORIA GALVEZ
FEDERICO -
21502580H
Fecha: 2021.03.18
13:18:19 +01'00'

Dr. Federico Soria Gálvez



Cáceres, 18 de marzo de 2021

Federico Soria Gálvez como Director de la Tesis Doctoral de **Doña Julia Estibaliz de la Cruz Conty**, con D.N.I. 05289539E, alumna del Programa de Doctorado en Salud Pública y Animal (R005).

CERTIFICO

Soria F, de la Cruz JE, Fernández T, Budia A, Serrano A, Sánchez Margallo FM. Heparin coating in biodegradable ureteral stents does not decrease bacterial colonization. Assessment in ureteral stricture endourological treatment in animal model. Trans Androl Urol. In press, 2021.

Impact factor (Journal Citation Reports 2019): 2,445. Puesto 36/85 en la categoría de UROLOGY & NEPHROLOGY.

La autora **de la Cruz JE**, ha contribuido durante la realización de este manuscrito científico en distintos aspectos, como son: participación en la fase experimental, recolección de los datos del estudio, análisis de los resultados del estudio experimental, así como en la escritura del manuscrito.

Un cordial saludo.

**SORIA
GALVEZ
FEDERICO -
21502580H**

Firmado digitalmente
por SORIA GALVEZ
FEDERICO -
21502580H
Fecha: 2021.03.18
13:19:45 +01'00'

Dr. Federico Soria Gálvez

Comparative assessment of biodegradable-antireflux heparine coated ureteral stent: animal model study

Author: Federico Soria et al

SPRINGER NATURE

Publication: BMC Urology

Publisher: Springer Nature

Date: Feb 28, 2021

Copyright © 2021, The Author(s)

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

CC0 applies for supplementary material related to this article and attribution is not required.

Federico Soria Gálvez <fsoria@ccmijesususon.com>

Mar 16/03/2021 21:03

Para: Julia Estíbaliz de la Cruz Conty <jacruz@ccmijesususon.com>

De: Ballen, Karen <KBallen@liebertpub.com>

Enviado: viernes, 5 de marzo de 2021 17:27

Para: Federico Soria Gálvez <fsoria@ccmijesususon.com>

Asunto: RE: Permission_PMID: 33626973 DOI: 10.1089/end.2020.0591

Dear Dr. Soria:

Copyright Permission is granted for this request for the inclusion of end.2020.0591 in the co-author's PhD dissertation. Please give proper credit to the journal and to the publisher.

Kind regards

Karen Ballen

Manager, Liebert Open Access, Permissions, and Reprints/ePrints

Mary Ann Liebert, Inc.

From: Federico Soria Gálvez <fsoria@ccmijesususon.com>

Sent: Friday, March 05, 2021 7:11 AM

To: Ballen, Karen <KBallen@liebertpub.com>; Ballen, Karen <KBallen@liebertpub.com>

Subject: Permission_PMID: 33626973 DOI: 10.1089/end.2020.0591

Dear colleagues

I am contacting you as the corresponding author of the article:

IATROGENIC URETERAL INJURY TREATMENT WITH BIODEGRADABLE-ANTIREFLUX HEPARIN COATED URETERAL STENT. ANIMAL MODEL COMPARATIVE STUDY.

Dr. FEDERICO SORIA, Dr. Julia E de la Cruz, Dr. Alberto Budia, Dr. marcos cepeda, Dr. Sara Alvarez, Dr. Alvaro Serrano, and Dr. Francisco Miguel Sanchez Margallo

Published Online:25 Feb 2021<https://doi.org/10.1089/end.2020.0591>

I would like to request the Permission to use the aforementioned work for its inclusion in the PhD dissertation of the co-author Julia E de la Cruz. This original work is enclosed in the thesis project entitled "*Experimental assessment of an innovative biodegradable, coated and antireflux ureteral stent design*" and the inclusion of this article would enhance the quality of the PhD manuscript and defense of this dissertation, since it constitutes the results of the experimental studies. This article will only be disseminated to the Official Doctoral Studies Department of the University of Extremadura (Spain), the PhD student, as well as three members of the PhD Thesis Examining Board.

Please do not hesitate to contact me if you require further information.

I am looking forward to hearing from you,

Yours faithfully,

Dr. Federico Soria

Dr. Federico Soria

Endoscopy Coordinator

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón

Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre

fsoria@ccmijesususon.com

Tel. 0034-927181032

RV: Re:Permission_TAU-21-19

Federico Soria Gálvez <fsoria@ccmijesususon.com>

Lun 15/03/2021 14:41

Para: Julia Estibaliz de la Cruz Conty <jecruz@ccmijesususon.com>

De: permissions <permissions@amegroups.com>

Enviado: lunes, 15 de marzo de 2021 10:24

Para: Federico Soria Gálvez <fsoria@ccmijesususon.com>; Translational Andrology and Urol <tau@amepc.org>

Cc: permissions <permissions@amegroups.com>

Asunto: Re:Permission_TAU-21-19

Dear Dr. Soria

To reuse the figure/table/article published in the Translational Andrology and Urology, please follow the instruction below:

1. Non-commercial reuse

The journal is a peer-reviewed, open-access journal. All content of the journal is published under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). All articles published open-access will be immediately and permanently free for all to read, download, copy, and distribute as defined by the applied license.

Permitted third party reuse is defined by the CC BY-NC-ND 4.0 license. This license allows users to copy and distribute the article, provided:

- this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way.
- the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI) and provides a link to the license but not in an any way implying that the licensor is endorsing the user or the use of the work.
- no derivatives including remix, transform, or build upon the material was allowed for distribution.

The full details of the license are available at:

<https://www.copyright.com/openurl.action?rwr=26&issn=2223-4683&WT.mc.id=AME%20Publishing%20Company>

Please note that reuse permission for academic purpose should be applied for if the figure/table/article is modified.

2. Commercial Reuse

Please use the link below which will take you to the Copyright Clearance Center's RightsLink service. You will be able to get a quick price and instant permission to reuse the content in many different ways.

<https://www.copyright.com/openurl.action?rwr=26&issn=2223-4683&WT.mc.id=AME%20Publishing%20Company>

Please note that it is the user's responsibility to identify the copyright holder of the materials. If you have any questions, please don't hesitate to contact us.

Sincerely,

Elva Zheng
Science Editor

----- Original -----

From: "Federico Soria Gálvez" <fsoria@ccmijesususon.com>;
Date: Sat, Mar 13, 2021 05:53 AM
To: "permissions" <permissions@amegroups.com>; "Translational Andrology and Urol" <tau@amepc.org>;
Subject: Permission_TAU-21-19

Dear colleagues

I am contacting you as the corresponding author of the Manuscript ID: TAU-21-19

TITLE: HEPARIN COATING IN BIODEGRADABLE URETERAL STENTS DOES NOT DECREASE BACTERIAL COLONIZATION. ASSESSMENT IN URETERAL STRICTURE ENDOUROLOGICAL TREATMENT IN ANIMAL MODEL.

I would like to request the Permission to use the aforementioned work for its inclusion in the PhD dissertation of the co-author Julia E de la Cruz. This original work is enclosed in the thesis project entitled "*Experimental assessment of an innovative biodegradable, coated and antireflux ureteral stent design*" and the inclusion of this article would enhance the quality of the PhD manuscript and defense of this dissertation, since it constitutes the results of the experimental studies. This article will only be disseminated to the Official Doctoral Studies Department of the University of Extremadura (Spain), the PhD student, as well as three members of the PhD Thesis Examining Board.

Please do not hesitate to contact me if you require further information.
I am looking forward to hearing from you,

Yours faithfully,

Federico

Dr. Federico Soria
Endoscopy Coordinator
Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón
Jesús Usón Minimally Invasive Surgery Centre
fsoria@ccmijesususon.com



Centro de Cirugía de Mínima Invasión
Minimally Invasive Surgery Centre
Jesús Usón



ENIUS
EUROPEAN NETWORK OF MULTIDISCIPLINARY
RESEARCH TO IMPROVE THE URINARY STENTS