

Sondas biodegradables para la prevención de las fístulas de hipospadias. Estudio preliminar experimental

J.L. Ramos¹, P. Aldazabal², E. Zuza³, J.R. Sarasúa³, A. Arrieta², A. Villanueva¹, I. Eizaguirre¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica y ²Unidad Experimental del Hospital Donostia, San Sebastián. ³Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. ³ETS de Ingeniería de Bilbao, Universidad del País Vasco.

RESUMEN

Introducción. Las continuas innovaciones técnicas no acaban de solucionar la alta incidencia de fístulas tras la reparación del hipospadias. Una sonda-tutor hecha de un biomaterial polimérico reabsorbible (BPR) que pudiera dejarse *in situ* el tiempo suficiente podría disminuir las complicaciones.

Objetivo. Investigar en un modelo animal diferentes BPR para su uso en urología.

Material y métodos. Ratas Wistar macho (N= 45) divididas en 5 grupos en función de los polímeros empleados: polilactida; copolímero láctico-coprolactona; copolímero láctico-glicólico; simulado; control de silicona. Se sacrificaron 3 individuos por grupo a las 4, 10 y 16 semanas. A todos los animales (excepto al grupo simulado) se les fijó el material a la pared vesical por laparotomía. Los animales permanecieron en alojamiento individual, con control diario de hematuria y control semanal de peso y de orina para pH y lactato. Al sacrificio, se recogió el material remanente para estudio químico y tejido vesical para valoración histológica.

Resultados. No hubo mortalidad, hematuria ni otros signos clínicos. La pared vesical presentó una leve reacción a cuerpo extraño. Los valores de pH y lactato en orina no alcanzaron niveles tóxicos. El láctico-glicólico se reabsorbió totalmente a la 10ª semana y el polilactida y el láctico-coprolactona permanecieron íntegros. El polilactida tuvo alto grado de calcificaciones a partir de la 16ª semana.

Conclusiones. Este modelo ha demostrado su utilidad para el estudio de la degradación del BPR. Los polímeros estudiados tardan demasiado tiempo en reabsorberse por lo que habrá que investigar nuevos compuestos.

PALABRAS CLAVE: Biomaterial polimérico reabsorbible (BPR); Poliláctico; Láctico-coprolactona; Láctico-glicólico.

BIODEGRADABLE CATHETERS FOR FISTULA PREVENTION IN HYOSPADIAS. EXPERIMENTAL PRELIMINARY STUDY

ABSTRACT

Introduction. Continuous technical innovations are not enough to resolve the high incidence of fistula after hypospadias repair. A urethral catheter-tutor made of reabsorbable polymeric biomaterial (RPB) which could be left *in situ* long enough could reduce the complications.

Target. To investigate in an animal model different RPB to be used in urology.

Methodology. CRL Wistar rats, males, divided into 5 equal groups according to the used polymers: polylactide; lactic-coprolactone copolymer; lactic-glycolic copolymer; simulated; control silicones. Three individuals were sacrificed per group at 4th, 10th and 16th week. In all animals (exceptuating the simulated group), biomaterial was fixed to the bladder wall by laparotomy. Animals remained in individual housing and kept under daily control of hematuria during the first 15 days and weekly weight and urine control for pH and lactate. After being slaughtered, remaining polymer was collected for chemical analysis and bladder tissue for histologic study.

Results. There was no mortality, hematuria nor other clinical signs. The bladder wall showed a mild foreign body reaction. The values of lactate and pH in urine did not reach toxic levels. Lactic-glycolic was totally reabsorbed by the 10th week and had the lowest degree of calcification. Polylactide and lactic-coprolactone remained intact.

Conclusion. The model of urinary bladder has proven useful for studying the degradation of bioresorbable polymers. The analyzed polymers have spent long time to be reabsorbed, so we will have to study new others.

KEY WORDS: Reabsorbable polymeric biomaterial; Polylactide; Lactic-coprolactone; Lactic-glycolic.

INTRODUCCIÓN

La fístula uretrocutánea tras la reparación quirúrgica del hipospadias es la complicación más frecuente de este procedimiento⁽¹⁾.

Su incidencia varía, de unas series a otras, entre el 5 y 30%⁽²⁻⁹⁾, si bien en estas cifras influye el carácter retrospectivo de los datos y la honestidad del cirujano a la hora de publicarlos⁽¹⁰⁾.

Correspondencia: Dr. José Luis Ramos García. C/ José Arana, 8, 1ªA. 20001 Donostia-San Sebastián.

E-mail: joseluis.ramosgarcia@osakidetza.net

Presentado en el 50º Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, Barcelona, Junio de 2011.

Recibido: Junio 2013

Aceptado: Agosto 2013

Para mejorar los resultados quirúrgicos contamos, por una parte, con nuevas técnicas quirúrgicas⁽¹¹⁻¹³⁾, incorporándose más tarde innovaciones en la uretroplastia (colgajos e injertos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Por otra parte, surgen mejoras técnicas en los materiales e instrumentación para optimizar el resultado quirúrgico⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Pese a todo, esta complicación persiste elevada, conllevando alta morbilidad y costes sanitarios.

La mayoría de las técnicas canalizan la neouretra con catéteres de silicona⁽²²⁻²⁶⁾, que actúan como tutores de la sutura y derivan la orina impidiendo, primero que esta contacte con la sutura y segundo, la infección de las zonas suturadas que condiciona la aparición de fístulas.

Una sonda-tutor fabricada con un biomaterial polimérico reabsorbible que pudiera dejarse *in situ* el tiempo suficiente sin necesidad de extracción, podría disminuir la incidencia de fístula asociada a la retirada temprana del catéter.

OBJETIVO

Estudiar en un modelo animal diferentes biomateriales poliméricos reabsorbibles para su uso en urología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los poliésteres biodegradables son materiales con propiedades mecánicas adecuadas para su uso biomédico y capacidad de biocompatibilidad y biorresorción⁽²⁷⁾.

Utilizamos 4 materiales distintos para nuestro estudio: la silicona como grupo control, ya que no es un polímero biodegradable, y 3 polímeros biodegradables, poliláctico, láctico-coprolactona y láctico-glicólico.

Empleamos como medio urológico la vejiga de la rata por sus características biológicas: cavidad contráctil, carente de procesos de absorción o secreción, flujo constante de orina e invariabilidad respecto a la temperatura, oscuridad y composición de la orina.

Se emplean ratas Wistar macho (N= 45) de 300 g, asignadas aleatoriamente a los grupos establecidos: simulado (N= 9), control de silicona (N= 9), poliláctico (N= 9), láctico-coprolactona (N= 9) y láctico-glicólico (N= 9).

Bajo anestesia general inhalatoria se practicó laparotomía media suprapúbica y exposición de la vejiga urinaria. A través de una mínima incisión vesical central (3 mm) se realizó inserción del material (sección tubular de 3,15x2,5 mm) del material correspondiente, esterilizado en óxido de etileno, a excepción del grupo simulado, y fijación a la pared vesical (nylon monofilamento 10/0) (Fig. 1). Se cerró la incisión vesical con la misma sutura y la pared abdominal con seda 3/0 en dos planos, muscular y cutáneo.

Durante el periodo de seguimiento, los animales permanecieron alojados individualmente en jaulas estándar de macro-lón (con suelo de rejilla y fondo de papel de filtro los primeros 15 días). Se alimentaron con agua *ad libitum* y dieta oral de

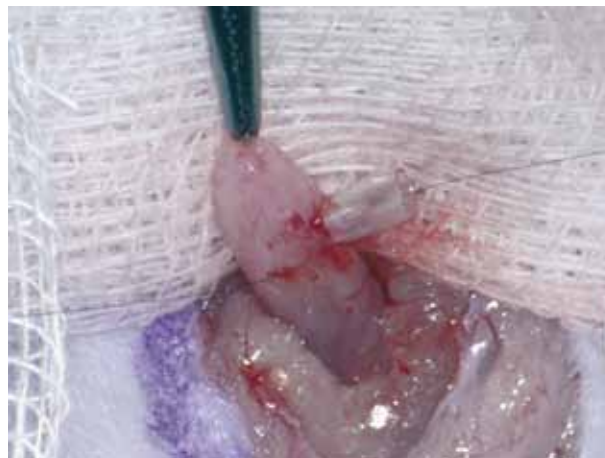


Figura 1. Fijación a pared vesical.

mantenimiento. Se respetó la normativa ambiental con ciclos controlados de luz/oscuridad (12 h), aire acondicionado (15 renovaciones/hora) y 18-20°C de temperatura.

Durante los primeros 15 días se observó la posible existencia de hematuria.

Semanalmente los animales fueron pesados e introducidos en jaulas metabólicas durante 4-5 horas con objeto de recoger orina para analizar pH y lactato.

A las 4, 10 y 16 semanas de evolución, bajo anestesia general inhalatoria, se sacrificaron 3 individuos por grupo mediante exanguinación por punción cardíaca (en condiciones de esterilidad). Se expuso la vejiga urinaria y se realizó punción para obtención de orina; posteriormente se abrió longitudinalmente para su observación macroscópica en relación al material remanente y al estado de la mucosa vesical. Se realizaron fotografías, se recuperó el material remanente y se tomaron muestras de:

- Sangre: con determinaciones bioquímica (urea, creatinina, urato, proteínas totales, GOT y GPT) y hematológica (hemograma y fórmula leucocitaria).
- Orina: con determinación de pH y ácido láctico.
- Tejido vesical: estudios histológicos y valoración de reacción a cuerpo extraño.

RESULTADOS

- **Silicona:** permanece inalterada. Aparecen las piezas completas. El único cambio apreciable es la opacidad del material según transcurren las semanas. Se puede decir que el material permanece inalterado en las 16 semanas en que se ha llevado a cabo el estudio (Tabla I).
- **Poliláctico:** mantiene su forma durante las 16 semanas. A partir de la semana 10ª parece que el material se vuelve más opaco y en la semana 16ª se aprecia calcificación (Fig. 2). La presencia prolongada de este material provoca calcificación sobre el mismo, quedando inalterada la pieza introducida (Tabla II).

Tabla I. Resultados grupo silicona.

| Hallazgos | — 4ª sem — | | | — 10ª sem — | | | — 16ª sem — | | |
|-------------------|------------|----|----|-------------|----|----|-------------|----|----|
| | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 |
| SIL Opacificación | | | | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| Reabsorción | | | | | | | | | |
| Calcificación | | | | | | | | | |

Tabla II. Resultados grupo profiláctico.

| Hallazgos | — 4ª sem — | | | — 10ª sem — | | | — 16ª sem — | | |
|--------------------|------------|----|----|-------------|----|----|-------------|-----|-----|
| | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 |
| PLLA Opacificación | | | | + | + | + | + | + | + |
| Reabsorción | | | | | | | | | |
| Calcificación | | + | | | | | +++ | +++ | +++ |

Tabla III. Resultados grupo coprolactona.

| Hallazgos | — 4ª sem — | | | — 10ª sem — | | | — 16ª sem — | | |
|--------------------|------------|----|----|-------------|----|----|-------------|----|----|
| | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 |
| PLLC Opacificación | | | | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| Reabsorción | | | | | | | + | + | |
| Calcificación | | | | | | ++ | | | |

Tabla IV. Resultados grupo láctico-glicólico.

| Hallazgos | — 4ª sem — | | | — 10ª sem — | | | — 16ª sem — | | |
|--------------------|------------|-----|-----|-------------|-----|-----|-------------|-----|-----|
| | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 | R1 | R2 | R3 |
| PLGA Opacificación | +++ | +++ | +++ | - | - | - | - | - | - |
| Reabsorción | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Calcificación | | | | + | | | | | |

- **Láctico-coprolactona:** va aumentando su opacidad con el tiempo. En la semana 10ª, de tres casos, en uno se ha observado calcificación de la pieza. En la semana 16ª se aprecia rotura de las piezas en dos de los casos, mientras que el que no se ha roto está muy opaco y la superficie es rugosa. Este material tiene un estado de degradación más avanzado que la silicona y el poliláctico (Tabla III).
- **Láctico-glicólico:** es el material que más se degrada. En la semana 4ª ya se observan únicamente fragmentos de materiales y restos de calcificaciones en la vejiga de la rata. En la semana 10ª sólo hay un caso en el que el material no se ha degradado completamente, pero aún en ese caso la pieza no está completa, por lo que la degradación está muy avanzada (Fig. 3). En la semana 16ª en dos casos, al abrir la vejiga no se encuentra absolutamente nada unido a la sutura y en el único caso que se encuentran restos calcificados, estos son muy pequeños (Tabla IV).



Figura 2. Calcificaciones grupo poliláctico.

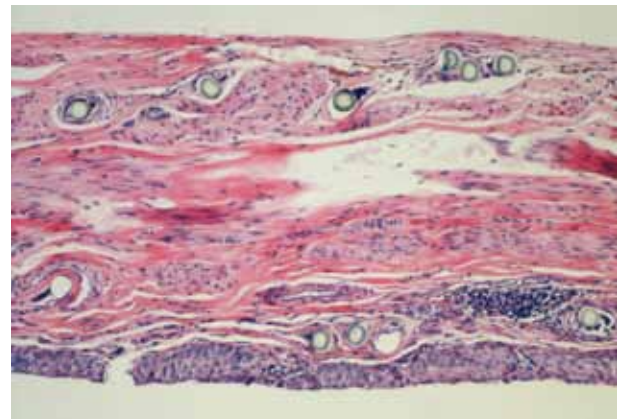


Figura 3. Láctico-glicólico incluido en la pared vesical.

- A nivel histológico, la pared vesical presentó leve reacción a cuerpo extraño e hiperplasia papilar. No obstante, estos fenómenos mejoran notablemente a lo largo del estudio. Los valores de lactato y pH en orina no alcanzaron niveles tóxicos.

DISCUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, el modelo quirúrgico presentado ha resultado ser de utilidad para estudiar la biodegradabilidad de los materiales empleados en medio urológico.

Tanto el poliláctico como el láctico-coprolactona se muestran alejados de las propiedades de bioresorción perseguidas, debido a su predisposición a formar calcificaciones y a su completa biodegradación.

Consideramos que el láctico-glicólico se presenta como el material más atractivo para nuestros fines, ya que logra una completa biodegradación dentro del intervalo de estudio y no asocia procesos desfavorables.

El estudio ha demostrado su viabilidad, los animales evolucionaron favorablemente sin mortalidad ni signos clínicos de toxicidad.

El láctico-glicólico alcanza máxima degradabilidad entre la décima y la decimosexta semana de estudio, si bien es un tiempo excesivo.

Los resultados de nuestro trabajo invitan a profundizar en el estudio de nuevos biomateriales con tiempos de degradación menores, acordes a los fines perseguidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology and technique. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 463-72.
2. Chartterjee S, Mandal K, Basu D, Majhi T. Comparative study of Dartos fascia and tunica vaginalis pedicle wrap for the tubularized incised plate in primary hypospadias repair. *BJU Int.* 2004; 94: 1102-4.
3. Gapany C, Grasset N, Tercier S, Ramseyer P, Frey P, Meyrat BJ. A lower fistula rate in hypospadias surgery. *J Pediatr Urol.* 2007; 3: 395-7.
4. Aulagne M B, Harper L, de Napoli-Cocci S, Bondonny J M, Dobremez E. Long-term outcome of severe hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2010; 6: 469-72.
5. Maarouf AM, Shalaby EA, Khalil SA, Shahin AM. Single vs double dartos layers for preventing fistula in a tubularised incised-plate repair of distal hypospadias. *Arab J Urol.* 2012; 10: 408-13.
6. Aigrain Y, Cheikhelard A, Lottman H, Lortat-Jacob S. Hypospadias: Surgery and complications. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 218-22.
7. Wilcox D, Snodgrass W. Long-term outcome following hypospadias repair. *World J Urol.* 2006; 24: 240-3.
8. Larrinaga Simon J, Oliver Linares F, Yanez Angulo J M, Gamarra Quintanilla M, Gallego Sanchez J A, Guisasaola Zabala J, et al. Surgical treatment of hypospadias. Our experience and follow up in 1993-1998. *Arch Esp Urol.* 2000; 53: 155-8.
9. Zeidan S, Mure PY, Gelas T, Mouriquand P. Surgery of hypospadias complications. *Prog Urol.* 2003; 13: 477-85.
10. Snodgrass W. Hypospadias reporting-How good is the literature?. *J Urol.* 2010; 184: 1255-6.
11. Duckett JW. MAGPI (Meatoplasty and Glanuloplasty) A procedure for subcoronal hypospadias. 1981. *J Urol.* 2002; 167: 2153-8.
12. Duckett JW. The Island Flap technique for hypospadias repair. *J Urol.* 2002; 167: 2148-52.
13. Snodgrass W, Bush N. Tubularized incised plate proximal hypospadias repair: Continued evolution and extended applications. *J Pediatr Urol.* 2011; 7: 2-9.
14. Singh RB, Pavithran NM. Partially de-epithelialized preputial flap (triangular soft tissue flap): an aid to prevent coronal urethrocutaneous fistulae. *Pediatr Surg Int.* 2003; 19: 551-3.
15. Fu Q, Deng CL. Ten-year experience with composite bladder mucosa-skin grafts in hypospadias repair. *Urology.* 2006; 67: 1274-7.
16. Prat D, Natasha A, Polak A, Koulikov D, Prat O, Zilberman M, et al. Surgical outcome of different types of primary hypospadias repair during three decades in a single center. *Urology.* 2012; 79: 1350-3.
17. Atala A, Guzman L, Retik AB. A novel inert collagen matrix for hypospadias repair. *J Urol.* 1999; 162: 1148-51.
18. Gopal SC, Gangopadhyay AN, Mohan TV, Upadhyaya VD, Pandey A, Upadhyaya A, et al. Use of fibrin glue in preventing urethrocutaneous fistula after hypospadias repair. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 1869-72.
19. Cimador M, Castagnetti M, Milazzo M, Sergio M, De Grazia E. Suture materials: do they affect fistula and stricture rates in flap urethroplasties? *Urol Int.* 2004; 73: 320-4.
20. Guarino N, Vallasciani SA, Marrocco G. A new suture material for hypospadias surgery: a comparative study. *J Urol.* 2009; 181: 1318-22.
21. Kerstein RL, Sedaghati T, Seifalian AM, Kang N. Effect of human urine on the tensile strength of sutures used for hypospadias surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; 66: 835-8.
22. Hadidi AT. Proximal hypospadias with small flat glans: the lateral-based onlay flap technique. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 2151-7.
23. Hadidi AT. Double Y glanuloplasty for glanular hypospadias. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 655-60.
24. Hadidi AT. The slit-like adjusted Mathieu technique for distal hypospadias. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 617-23.
25. El-Kassaby AW, Al-Kandari AM, Elzayat T, Shokeir AA. Modified tubularized incised plate urethroplasty for hypospadias repair: A long-term results of 764 patients. *Urology.* 2008; 71: 611-5.
26. Sarhan OM, El-Hefnawy AS, Hafez AT, Elsherbiny MT, Dawaba ME, Ghali AM. Factors affecting outcome of tubularized incised plate (TIP) urethroplasty: Single-center experience with 500 cases. *J Pediatr Urol.* 2009; 5: 378-82.
27. Wisnieswki M, Leborgne A, Spassky N. Synthesis and properties of (D) and (L) lactide stereocopolymers using the system chiral schiff's base/aluminium methoxide as initiator. *Macromol Chem Phys.* 1997; 198: 1227-38.