

Boletín del
Colegio Mexicano de Urología

Volumen
Volume 17

Número
Number 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización en la anastomosis de uretra. Un estudio experimental

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización en la anastomosis de uretra. Un estudio experimental

Alfredo Adán Pimentel,* Gustavo Hernández Aguilar,** Sergio Landa Juárez**

* Médico residente de Cirugía Pediátrica.
** Médico adscrito al Servicio de Cirugía Urológica Pediátrica.

Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital General Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional "La Raza"

Dirección para correspondencia:
Dr. Gustavo Hernández Aguilar
Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital General Gaudencio González Garza.
Centro Médico Nacional "La Raza"
Jacarandas y Vallejo colonia La Raza
Azcapotzalco México, DF.
Tel. 5724 59 00 ext. 2702-2707

RESUMEN

Introducción: La complicación más seria de las lesiones de uretra es la obstrucción por fibrosis. El objetivo de esta comunicación es demostrar que el ácido hialurónico mejora la cicatrización uretral. **Material y métodos:** A 16 perros se les practicó experimentalmente machacamiento y sección de la uretra. Se reconstruyó dicha lesión mediante anastomosis oblicua y a ocho animales se les instiló, además, ácido hialurónico.

Resultados: Los mejores resultados evaluados clínica, radiológica e histopatológicamente, fueron en aquellos animales en quienes se les colocó férula transuretral y ácido hialurónico, después de reparada la uretra.

Discusión: El análisis de los resultados demuestran que la férula transuretral, permite alinear los segmentos manteniéndolos fijos y el ácido hialurónico disminuyó el grado de inflamación y fibrosis.

Conclusión: El ácido hialurónico previene el proceso inflamatorio que contribuye a la aparición de la estenosis.

Palabras clave: Uretra, estenosis, traumatismo, ácido hialurónico, cicatrización, fibroblastos.

ABSTRACT

Introduction: The most serious complication in urethral lesions is the obstruction for fibrosis. The objective of this communication is to demonstrate that hyaluronic acid improves the scarring urethra.

Material and methods: To 16 dogs were performed trauma and section of the urethra experimentally. Reconstruction of this lesion by means of oblique anastomosis were performed and to eight animals they are instilled, also, hyaluronic acid.

Results: The best results evaluated clinic, radiological and histopathology was in those animals in whom were placed rod transurethral and hyaluronic acid after having repaired the urethra.

Discussion: Analysis of results demonstrate that the rod transurethral, allows to align the segments maintaining them fixed and the hyaluronic acid diminishes the inflammation degree and fibrosis.

Conclusion: The hyaluronic acid prevents the inflammatory process that contributes to the appearance of the stenosis.

Key words: Urethra, stenosis, traumatism, hyaluronic acid, scaring, fibroblasts.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en cuanto al conocimiento del mecanismo de producción de las lesiones uretrales, el advenimiento del instrumental endoscópico y nuevas técnicas quirúrgicas, la estenosis de uretra continúa siendo un problema mayor en urología, tanto en la población adulta como en la pediátrica.^{1,2}

En la actualidad, la causa más frecuente de estenosis de uretra es la secundaria a traumatismos pélvicos severos, con ruptura de la porción prostático-membranosa y menos frecuentes son las lesiones iatrogénicas sobre todo por instrumentación uretral.^{3,4}

El manejo inicial en estos pacientes es una derivación urinaria temporal (cistostomía o vesicostomía). Los diferentes métodos para el manejo de la estenosis uretral son: dilataciones con sondas, uretrotomía, endoscopia, corte eléctrico o aplicación de rayo láser, sin embargo presentan en menor o mayor grado estenosis uretral. En los niños la resección y anastomosis en un solo tiempo quirúrgico puede ser el método preferido de manejo. La utilización de colgajos pediculados o injertos libres de mucosa para formar una nueva uretra, están indicados en estenosis de segmentos largos o reestenosis.⁵⁻¹¹

El cistouretrograma retrógrado y anterógrado, son esenciales para el diagnóstico inicial y preoperatorio.

El ácido hialurónico participa en el mecanismo de la cicatrización normal. Se ha observado relación de sus niveles en el feto y el adulto, encontrándose más elevados en los sitios de lesión en el feto. El mecanismo de acción del ácido hialurónico, es organizar la disposición de la colágena, favoreciendo la diferenciación celular y por lo tanto dando como resultado una cicatriz con mínima fibrosis y sin reatracción de los tejidos. En caso de no existir concentraciones de ácido hialurónico adecuadas, el resultado será una cicatrización anormal con retracción y estenosis.¹¹⁻²⁰

El ácido hialurónico es un disacárido que se encuentra en grandes concentraciones en la matriz extracelular. En las heridas y en un gran número de tejidos existe una proteína estimuladora de la actividad del ácido hialurónico. Este factor está presente en el feto durante su desarrollo, y no existe en el adulto. En este último, el ácido hialurónico desaparece como consecuencia de la enzima hialuronidasa después de la agregación plaquetaria y de fibrina, dando como consecuencia cicatrización anormal. Estos efectos son controlados por la sustancia estimuladora de ácido hialurónico.

En niños las lesiones complejas de uretra como la estenosis son de difícil manejo. La obstrucción parcial o total obliga a la realización de autodilataciones o dilataciones bajo anestesia en forma periódica, requiriendo en ocasiones de una derivación temporal aún después del tratamiento quirúrgico definitivo. Por tal motivo, consideramos que el ácido hialurónico puede ser de utilidad

para evitar la reestenosis de la anastomosis en las uretras reparadas.

Nuestro objetivo es pues determinar el efecto del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización en la reconstrucción de la uretra en perros.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un periodo comprendido de enero de 2000 a abril del mismo año, mediante un estudio experimental, en el Bioterio del Centro Antirrábico de Apizaco Tlaxcala, se incluyeron 16 perros machos sanos, de edad indefinida, de todas las razas, previamente desparasitados. Se excluyeron a las hembras. Se evaluaron los resultados en tres categorías:

Radiológicamente:

- Bueno: Diámetro mayor al 75% con relación a los cabos proximal y distal y sin fugas.
- Regular: Diámetro entre 50% y 75% (estenosis leve) con o sin fuga de la anastomosis.
- Malos: Diámetro menor al 50% (estenosis moderada) con o sin fuga de las anastomosis y/o estenosis obstructiva total.

Macroscópicamente:

- Anastomosis íntegra.
- Características de los tejidos (bordes íntegros y regulares)

Microscópicamente:

- Inflamación aguda y crónica.
- Epitelio (características).
- Condensación de la colágena.

Procedimiento quirúrgico. A todos los perros se les realizó el mismo procedimiento, el cual consistió en: bajo anestesia intravenosa con ketamina y acepromazina, asepsia y antisepsia, se realizó inicialmente cistostomía, dejando sonda de Foley 14 fr, posteriormente se produjo una solución de continuidad en región de uretra posterior con sección total de la misma. Segundo tiempo, para realizar la anastomosis se colocó previamente una sonda de silastic 8 fr transuretral para individualizar los segmentos, los cuales se cortaron de manera oblíqua, posteriormente realizamos la anastomosis término-terminal con vicryl 6 ceros, con puntos separados, siendo 6 puntos en total. En casos donde se utilizó la férula, ésta se fijó al pene con prolene vascular 4 ceros.

Se instilaron localmente en el sitio de la anastomosis una dosis de 5 microgramos diarios por 7 días, semejando así la curva plasmática fetal. Su aplicación inicial

fue durante el procedimiento quirúrgico en el sitio de la lesión y los siguientes 6 días se instiló a través de la férula transuretral de silastic multiperforada en el sitio de la anastomosis. En los casos donde no se colocó férula transuretral, la aplicación fue mediante el uso de un catéter de silastic colocado a través de la uretra anterior al momento de su instilación.

Para la evaluación del estudio los perros se dividieron al azar en 4 grupos:

Grupo A: Anastomosis sin férula transuretral sin ácido hialurónico.

Grupo B: Anastomosis sin férula transuretral y con ácido hialurónico.

Grupo C: Anastomosis con férula transuretral y sin ácido hialurónico.

Grupo D: Anastomosis con férula transuretral y ácido hialurónico.

La micción se inició dos semanas después de la cirugía una vez retirada la férula, en los casos donde se utilizó. A la 3^a semana se realizó un uretrograma retrógrado de control y se obtuvieron las muestras del sitio de la anastomosis para su estudio histopatológico.

El análisis estadístico fue mediante análisis de varianza, prueba de Tukey y estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se estudiaron 16 perros con promedio de peso de 18.7 kg, rango de 11 a 30 kg. Radiológicamente en el grupo A, todos presentaron estenosis del 61.5% del diámetro normal de la uretra y tres presentaron fuga de la anastomosis (*Figura 1*); grupo B, su promedio de estenosis fue del 27% y sin fugas; grupo C, los cuatro presentaron estenosis del 45.7% y dos fugas de la anastomosis; grupo D, estenosis promedio de 24.7% sin

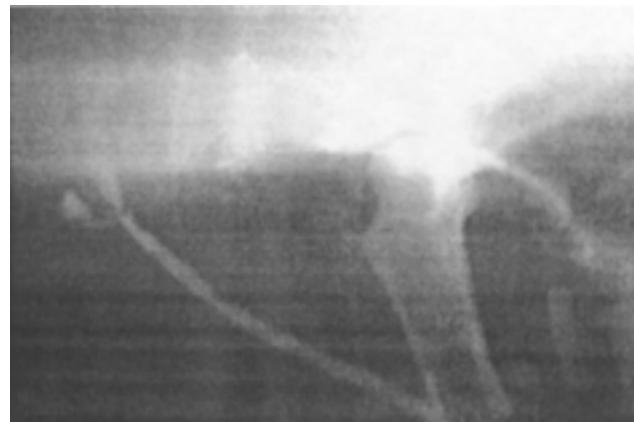


Figura 1. Ureteroograma retrógrado con presencia de estenosis moderada (> 50%) y presencia de fuga de la anastomosis. Presentes en grupo A y C.

fugas, siendo estos resultados estadísticamente significativos con $P < 0.010$ ($p = 0.10-0.05$) (*Figuras 2, 3 y 4*).

Histopatológicamente desde el punto de vista macroscópico, en los grupos A y C en 5 perros se observó deiscencia parcial de la anastomosis con bordes irregulares y en los grupos B y D, la anastomosis se encontró íntegra y con bordes regulares. Microscópicamente, los grupos A y C presentaron proceso inflamatorio agudo y crónico en forma moderada con predominio de linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos en el 48% de los perros, además de reacción granulomatosa, así como también, metaplasia y exocitosis del epitelio en 2 casos del grupo A. Los grupos B y D, presentaron proceso inflamatorio agudo, con predominio de neutrófilos en un 65%, reportándose inflamación leve. Los fibroblastos fueron ob-

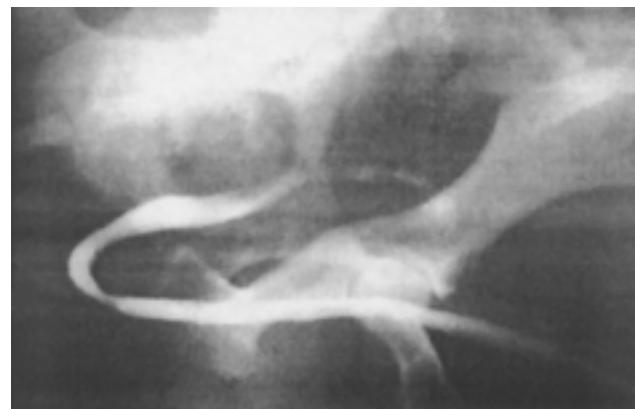


Figura 2. Ureteroograma retrógrado con presencia de estenosis (< 25%), sin presencia de fuga observado en grupo B y D, y considerado como bueno.

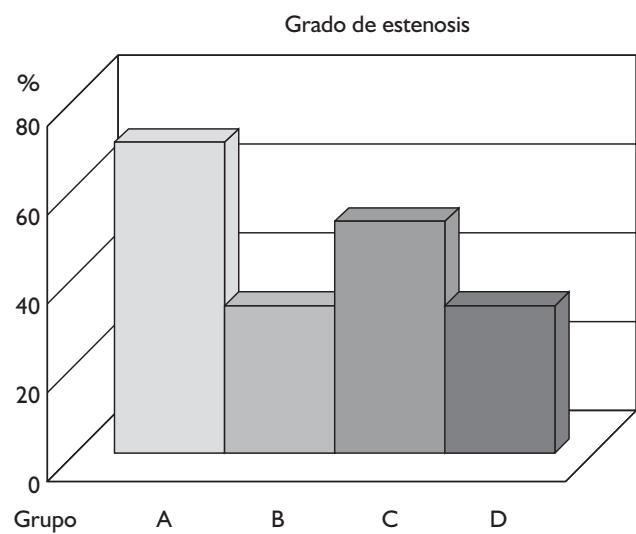


Figura 3. Grupos A y C presentaron mayor grado de estenosis, éstos no recibieron ácido hialurónico.

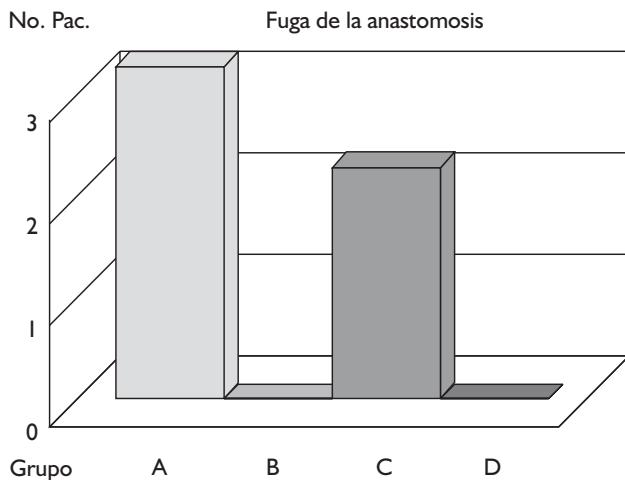


Figura 4. Grupo A y C presentaron más frecuencia de fuga de la anastomosis principalmente donde no se utilizó férula transuretral.

servados escasamente en 3 casos del grupo B y D, el epitelio de estos 2 grupos fue normal en todos los perros.

Por otro lado, la condensación de la colágena en los grupos donde no se aplicó ácido hialurónico su distribución fue intersticial con distribución irregular en esteras. En los animales donde se instiló ácido hialurónico fue condensada en islas y con distribución homogénea (*Figura 5*).

DISCUSIÓN

La estenosis postraumática de uretra es un reto para el cirujano pediatra urólogo. Los autores utilizamos el ácido hialurónico para prevenir la fibrosis causante de la reestenosis en estos casos. El mecanismo de acción del áci-

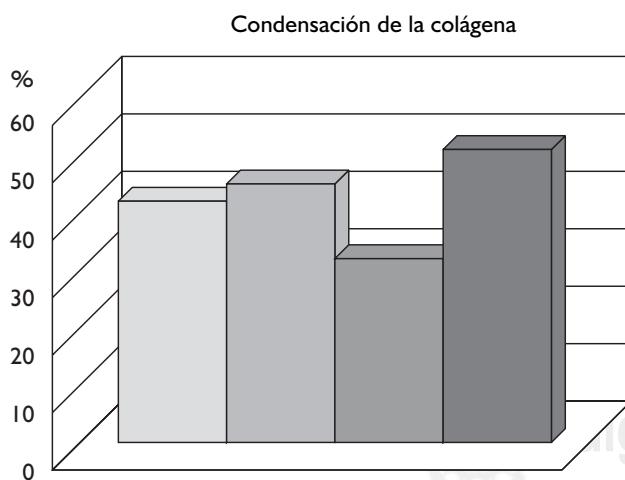
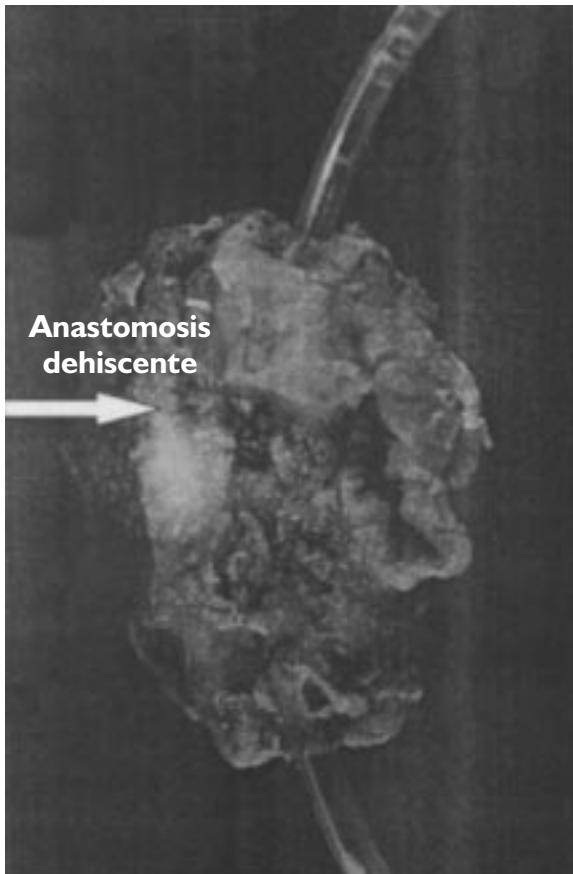


Figura 5. Condensación de la colágena, se observa mayor condensación en los grupos B y D donde se aplicó ácido hialurónico, ésta es con distribución homogénea en los grupos A y C, presentaron menos condensación pero de distribución irregular.

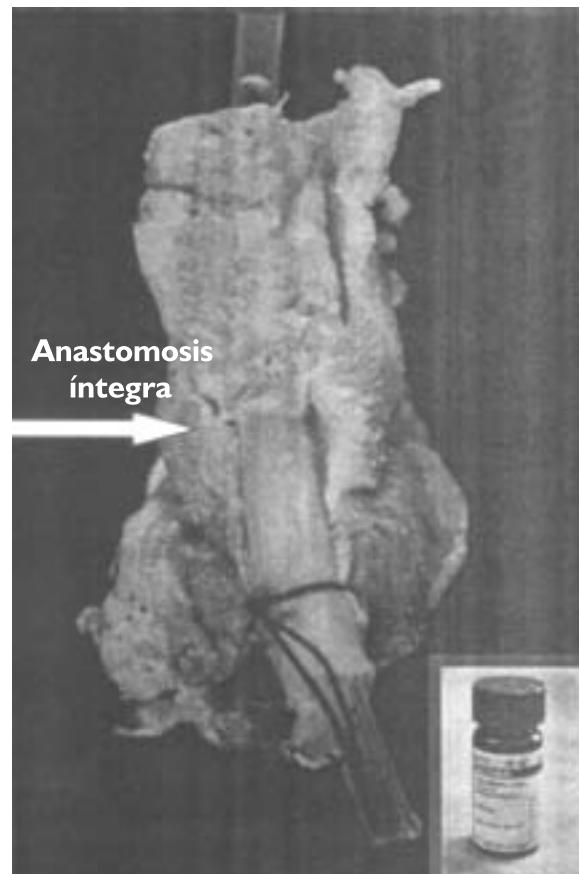
do hialurónico, es organizar la disposición de la colágena favoreciendo la diferenciación celular y por lo tanto una cicatrización favorable. De no existir concentraciones adecuadas de ácido hialurónico el resultado será una cicatrización anormal con retracción y estenosis.¹¹⁻²⁰ Un factor predisponente para la estenosis es la presencia de fibroblastos y la disposición anormal de la colágena, evento modificado favorablemente por el ácido hialurónico. Los grupos comparativos demuestran primero, que la férula transuretral permite alinear los segmentos, manteniéndolos fijos y favoreciendo los procesos de imbibición e inosculación plasmática en los primeros días de la cicatrización. Los perros en quienes utilizamos ácido hialurónico y férula presentaron radiológicamente menos grado de estenosis e histopatológicamente, sólo datos de proceso inflamatorio agudo en contraste con los grupos en donde no se utilizó el ácido hialurónico y se apreciaron datos de inflamación aguda y crónica dando una diferencia estadística significativa. Estos hallazgos nos indican la respuesta favorable al ácido hialurónico, así como la prevención en la cronicidad inflamatoria, la cual es un factor predisponente para la estenosis de los tejidos. Estos resultados se han observado en otros estudios experimentales de tejidos sometidos a este biológico.^{21,22} Los datos macroscópicos revelan una mejor anastomosis y tejidos con mejores bordes y menos proceso inflamatorio local y periférico (*Figuras 6, 7 y 8*). Con relación a la condensación de la colágena corroboramos alteraciones en su distribución en los casos donde no se aplicó el ácido hialurónico, caso contrario donde instillamos dicho ácido observando condensación homogénea. Aunque se encontró mayor porcentaje de condensación en los grupos donde se aplicó ácido hialurónico, éste fue de características homogéneas, lo que sugiere probablemente existir relación con la fibrosis. Por otro lado, los estudios histopatológicos microscópicos no demuestran reacciones secundarias inherentes a la aplicación del medicamento por lo que es posible que su utilización en humanos sea reproducida sin mayor problema. El manejo de pacientes pediátricos con estenosis uretral es complejo, sin embargo, consideramos que este producto puede mejorar los resultados al disminuir el grado de inflamación y fibrosis, y por lo tanto el número de dilataciones y reoperaciones traumáticas para nuestros niños. Por otro lado, es probable que su uso en casos donde se aplican los injertos de mucosa bucal u otros tejidos, pueda prevenir dichas complicaciones. Actualmente no se ha encontrado en la literatura mundial un trabajo de estas características, siendo este estudio el primero en su género en el manejo de lesiones de uretra en perros.

CONCLUSIÓN

El ácido hialurónico disminuye el proceso inflamatorio que contribuye a la aparición de la estenosis uretral, re-

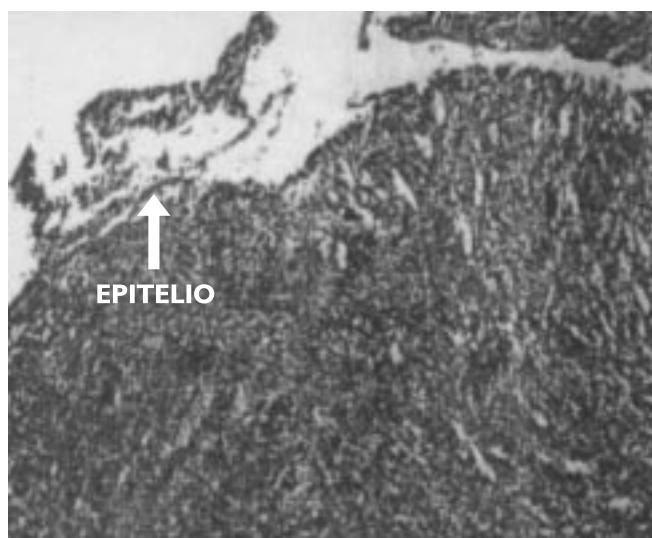


Grupo A y C

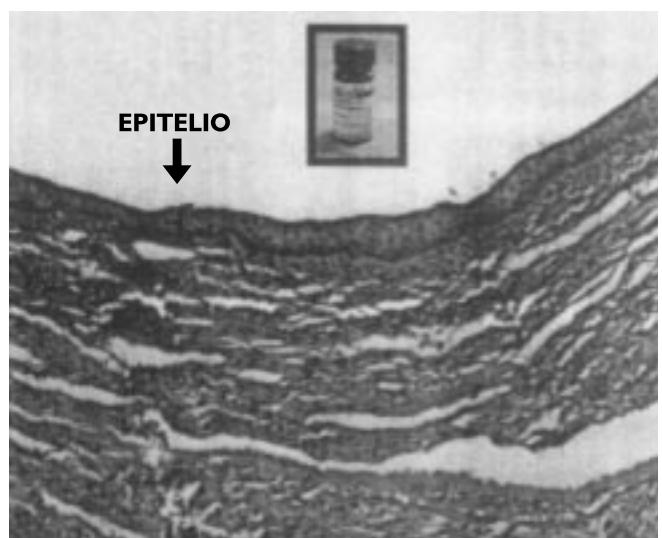


Grupo B y D c/ac. hialurónico

Figura 6. Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización. Resultados macroscópicos.



Grupo A y C



Grupo B y D c/ac. hialurónico

Figura 7. Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización. Resultados hematoxilina y eosina.

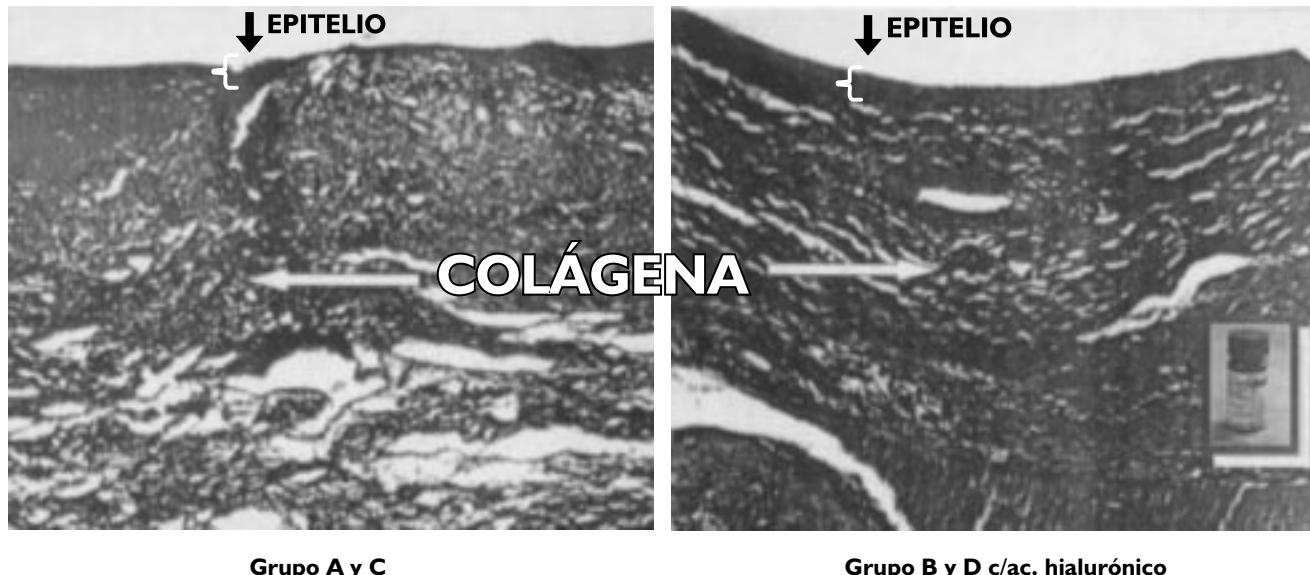


Figura 8. Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización. Resultados tricrómico de Masson.

duciendo la presencia de fibroblastos y mejorando la disposición de la colágena, dando como resultado una mejor cicatrización.

Consideramos que el ácido hialurónico puede ser utilizado como una alternativa en pacientes con lesiones complejas de uretra con el fin de mejorar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan GW, Brock WA. Urethral strictures in children. *J Urol* 1983; 129: 120.
2. Belman AB, Kaplan GW. *Genitourinary problems in Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders, 1981; 309.
3. Leadbetter GW Jr, Leadbetter WF. Urethral strictures in male children. *J Urol* 1962; 87: 409.
4. Nacey JN, Delahunt B, Tulloch AGS. The assessment of catheter urethritis using an experimental dog model. *J Urol* 1985; 134: 623.
5. Scherz HC, Kaplan GW, Packer MG et al. Cutaneous vesicoscopy for temporary urinary diversion in children. *Pediatric Surgery* 1988; 4: 47.
6. Weinberg JJ, Gordon L, Nanigian P et al. Cutaneus vesicoscopy for temporary urinary diversion in children. *Pediatric Surg* 1988; 4: 47.
7. Jordan GH, Devine CJ Jr. Surgery following the failed urethral reconstruction. In: McDougal WS (ed): *Difficult problems in urology Surgery*. Chicago, Year Book medical publishers 1988; 289-309.
8. Brock WA, Kaplan GW. Use of transpubic approach for urethroplasty in children. *J Urol* 1981; 125: 496.
9. Peña A. Posterior sagital approach for correction of anorectal malformation. *Adv Surg* 1986; 19: 69.
10. De Vries PA, Peña A. Posterior sagital anorectoplasty: Important technical considerations and new applications. *J Pediatric Surg* 1982; 6: 796.
11. Peña A. Posterior sagital anorectoplasty: Results in the management of 322 cases of anorectal malformations. *Pediatr Surg* 1988; 3: 94.
12. Longaker M, Chiusi E, Adzick N et al. Studies in fetal wound healing: V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surgery* 1991; 213: 279-290.
13. Harrison M, Adzick N. The fetus as a patient: surgical considerations. *Ann Surg* 1991; 213: 279-290.
14. De palma RL, Krummel TM, Durham LA. III Characterization and quantitative of wound matrix in the fetal rabbit matrix 1989; 9: 224-230.
15. Longacker MT, Harrison MR, Timothy M et al. Studies in fetal wound healing: I. A factor in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Ped Surg* 1989; 24: 789-792.
16. Longacker MT, Chiu ES, Harrison MR, Timothy M et al. Studies in fetal wound healing: IV: Hyaluronic acid stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult fluid. *Ann Surg* 1989; 210: 667-672.
17. Longacker MT, Adzick NS et al. Studies in fetal wound healing VII. Fetal wound healing may be modulated by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. *J Pediatric Surg* 1990; 25: 430-433.
18. Mast BA, Haynes JH, Krummel TM et al. *In vivo* degeneration of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasia, collagen deposition, and neovascularization. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 503-509.
19. Estes JM, Adzick S, Harrison M, Longaker MT. Fetal wound and hyaluronic acid. *J Pediatric Surg* 1993; 28: 1221-1231.
20. Longaker M, Whitby D, Dzick S et al. Studies in fetal wound healing VI. Second and Early third trimester fetal wounds. Demonstrate rapid collagen Deposition Without Scar Formation. *J Ped Surg* 1990; 25: 633-69.
21. De La Cruz YH. *Tesis de posgrado*. Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de cicatrización del intestino. 1993.
22. Quiroz GJ. *Tesis de posgrado*. Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de cicatrización del esófago con quemadura por cáustico alcalino. 1996.