

Tema 36

Inyectables periuretrales en el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina por insuficiencia esfinteriana

CARLOS BÁEZ ANGLÉS y PEDRO ARAÑO BERTRÁN

**Unidad de Urología Funcional y Femenina. Servicio de Urología. Fundació Puigvert.
Barcelona**

Introducción

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es el resultado de la incapacidad de mantenerse la uretra cerrada durante la fase de llenado. Las causas pueden ser:

1. Extrínsecas: Se deben al pobre soporte de la uretra y cuello vesical; y se tratan con una re-suspensión de la uretra.
2. Intrínsecas: Se debe a la incapacidad de cierre uretral mantenerse cerrada durante la fase de llenado por una pobre función uretral de cierre pueden responder al tratamiento de inyección periuretral (bulking agent).

Se considera que la coaptación de la mucosa uretral, inducida por las propiedades intrínsecas de la mucosa, presencia de cojines vasculares de la submucosa y la actividad de los elementos del músculo liso y estriado, es un componente importante de continencia urinaria en las mujeres. Tradicionalmente el uso de los agentes periuretrales se ha limitado al grupo de pacientes con IUE relacionados con una insuficiencia uretral intrínseca, creando cojines uretrales artificiales que pueden mejorar la coaptación uretral y en consecuencia, restablecer la continencia. La medición de esta función uretral puede ser realizada a través de la presión abdominal de fuga. Los agentes periuretrales se han utilizado durante más de 60 años, pero su resurgimiento en la actualidad coincide con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas; y con el desarrollo además de nuevos compuestos con menos potencial inflamatorio y más duraderos.

Se han utilizado múltiples tipos de agentes periuretrales y cada uno con propiedades biofísicas variables que como consecuencia a cada uno le aporta unos factores diferentes. La compatibilidad tisular, la tendencia a la migración (las partículas deben ser mayores de 80 μm), densidad radiográfica, durabilidad y seguridad son factores a tomar en cuenta para la decisión de cuál es el mejor inyectable.

Métodos de administración

Administración Endoscópica: Esta es la vía mas utilizada. La vía del inyectable puede ser periuretral (Figura 1) o transuretral (Figura 2 y Figura 3), siendo los resultados similares. Posteriormente se eligen los puntos de inyección según el criterio del cirujano. El procedimiento es mínimamente invasivo y en ocasiones puede realizarse con anestesia local. La inyección uretral de estos agentes puede ser una opción para las pacientes que no deseen una cirugía mayor o en pacientes con altos riesgos quirúrgicos.

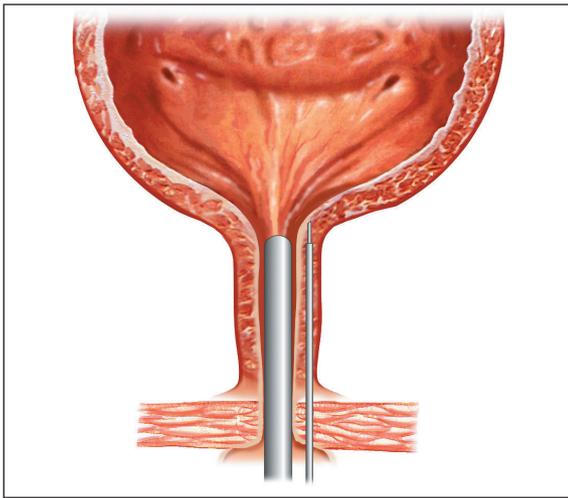


Figura 1: Inyección Periuretral.

Un aspecto importante a tomar en cuenta durante la inyección endoscópica es la posición del implante, debido a que en algunos casos los pliegues uretrales pueden dificultar la colocación.

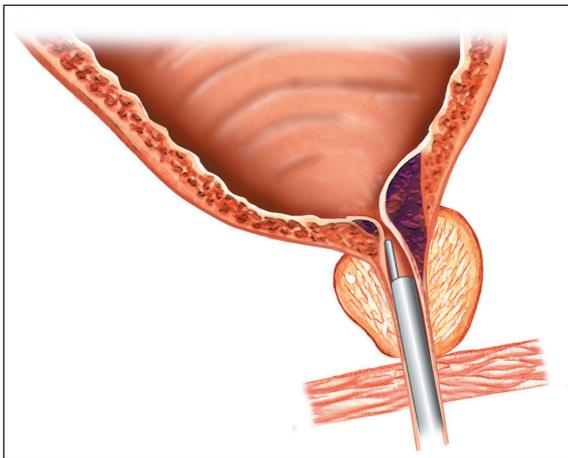


Figura 2: Inyección Endoscópica transuretral.

Inyectables periuretrales en el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia esfinteriana



Figura 3: Aspecto endoscópico de la inyección transuretral.

Administración Ciega: Esta forma de administración se desarrolló recientemente para el uso con silicona y el copolímero Deflux®. Es necesario el uso de anestesia local. Se coloca el dispositivo en la uretra y se introduce una aguja a través del dispositivo en el primer lugar de punción, se angula el dispositivo para asegurar la penetración de la mucosa. Se repite este procedimiento para las demás inyecciones. En la actualidad existen 2 dispositivos:

1. El Implacer que se desarrollo para la colocación de Zuidex® (Figura 4, cortesía Dr. J. Moreno Sierra)
2. El MID® (Macroplastic Injection Device) (Figura 5).

También se ha descrito la inyección transvesical (Figura 6).

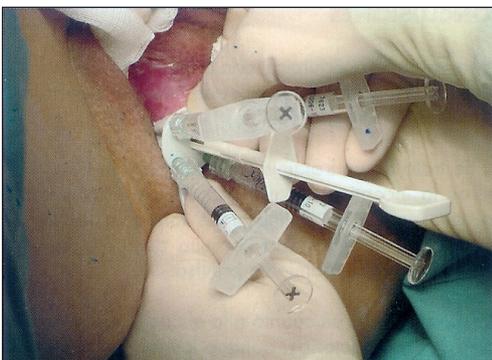


Figura 4a: Inserción de agujas en mucosa uretral.



Figura 4b: Inyección del copolímero.

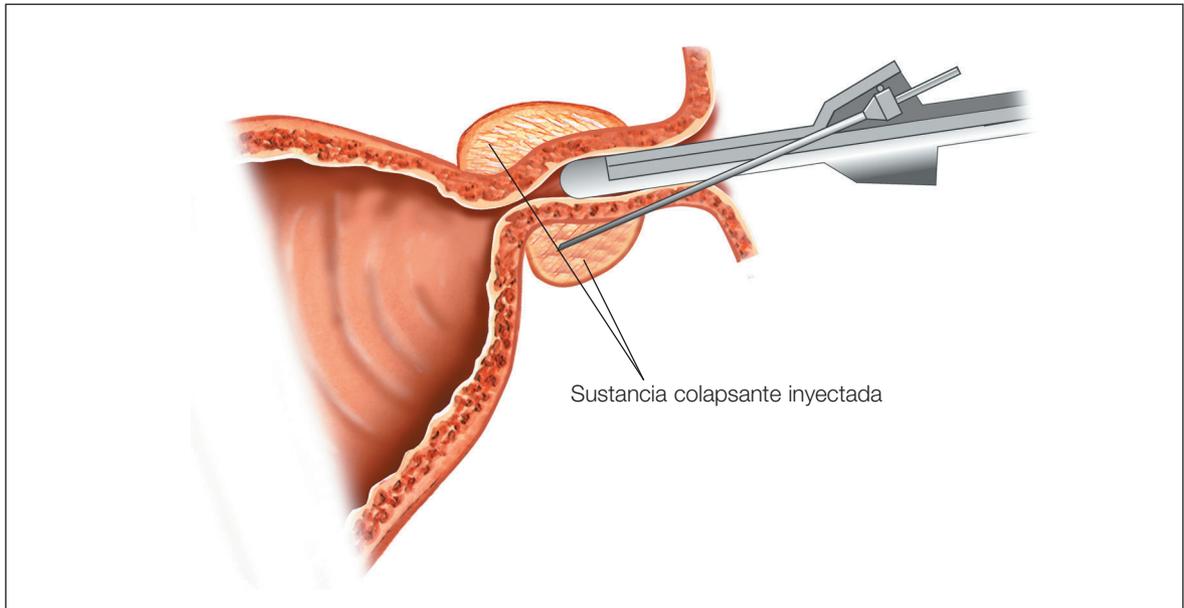


Figura 5: Inyección transuretral ciega (MID).

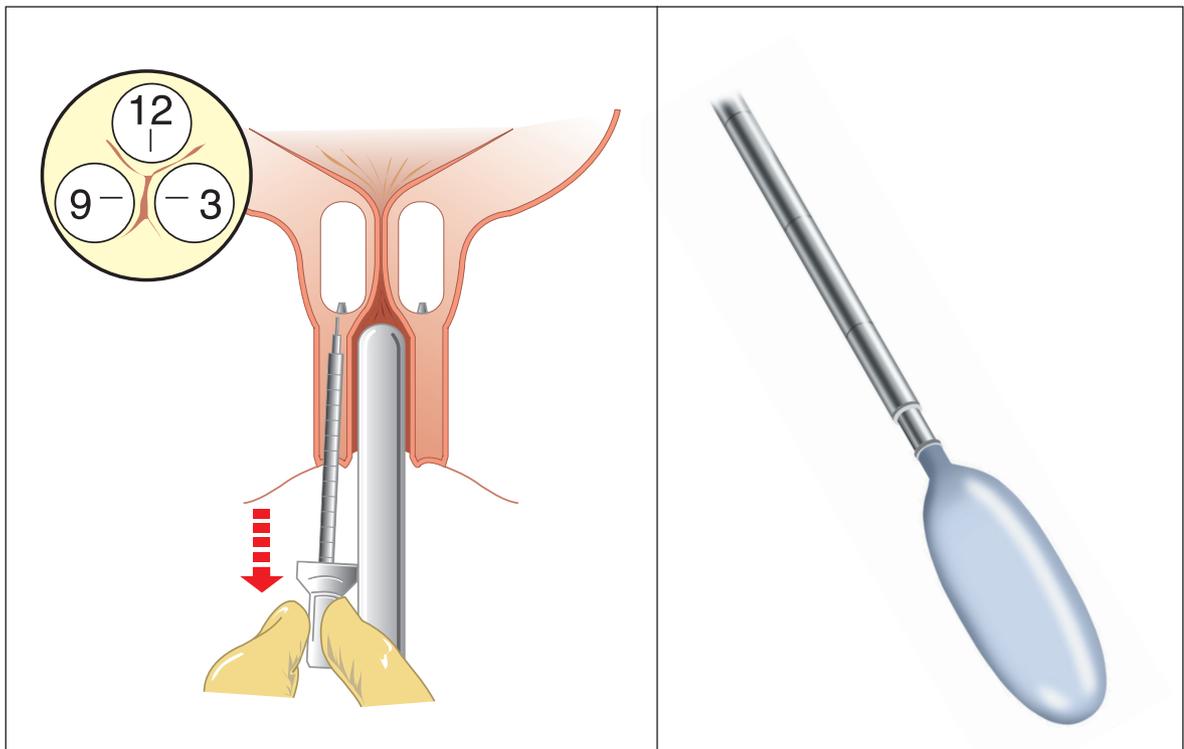


Figura 6: Microbalón.

Materiales

Silicona (Macropastique, Uroplasty, Minneapolis, EE.UU.)

Este material consiste partículas de silicona suspendidas en un gel no siliconado. Este es un material de tamaño mayor de 100 μm , pero el gel contiene partículas menores a 70 μm que hacen de este material potencialmente migratorio. Es un material no biodegradable, por lo que puede tener el riesgo de formación de granulomas. Tiene una tasa de éxito de 48-61% en mujeres seguidas por más de 12 meses.

Colageno Bovino (Contigen, Bard, Covington, EE.UU.)

Es un agente ya establecido en el tratamiento de la IUE. Tiene la ventaja de que no tiene el riesgo de formación de granuloma. Aunque es alergénico en un 5% de los pacientes, por lo que se debe hacer una prueba cutánea 30 días antes del procedimiento. Actualmente su uso ha disminuido por los bajos resultados pero además por el riesgo de transmisiones de enfermedades de productos bovinos. Tiene una tasa de éxito de 63-86%, pero esta proporción disminuye considerablemente con el tiempo, siendo de 45 % después de los 3 años, esto se debe atribuir a la degradación del producto con el tiempo.

Polytetrafluoretileno (PTFE, Teflón, Dupont, Texas, EE.UU.)

Se administra en partículas suspendidas en glicerina. No es biodegradable por lo que tiene riesgo de granuloma. Hay riesgos de carcinogenicidad, migración y extrusión del material. Otro posible riesgo es de reacción inflamatoria que podría alterar la función uretral. La tasa de éxito de este agente es 57-86% (Figura 7).

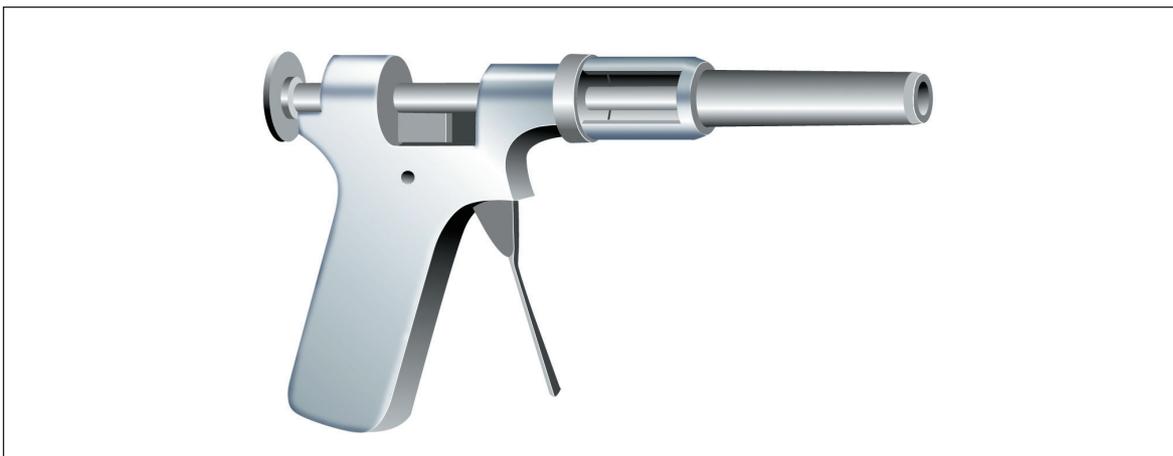


Figura 7: Pistola mecánica para materiales de gran resistencia a la inyección.

Grasa autóloga

La grasa autóloga se toma de la pared abdominal del paciente por liposucción. Este material es biocompatible y no produce respuesta inmunológica. Los efectos adversos de este agente se asocian a embolia pulmonar. La tasa de éxito 42-82% a los 6-12 meses de la inyección en pacientes pero sus resultados a largo plazo en animales no son halagadores ya que existe una reabsorción del 90%.

Microesferas de zirconio cubiertas por carbón pirolítico (Durasphere, Advance Uroscience, St. Paul, EE.UU.)

Es el agente periuretral mas recientemente aprobado por la FDA (1999). Las microesferas no son migratorias ni antigénicas. Su tasa de éxito es de 66% aumentada esta tasa con una segunda inyección.

Hidroxiapatita de Calcio (Coaptite, Bioform, Franksville, EE.UU.)

El material que encontramos en los dientes y huesos se ha producido sintéticamente para desarrollar este producto. Consiste en esferas de hidroxiapatita disueltas en un gel acuoso compuesto de carboximetilcelulosa sódica. Es un agente no alergénico, no migratorio, biocompatible, que produce poca reacción inflamatoria. La tasa de éxito es 90% en estudios en fase II.

Dextranmero/Ácido hialurónico (Dx/HA) copolymer (Zuidex, Q-Med, Uppsala, Suecia)

Es un copolímero de dextranómero disuelto en un gel no animal de ácido hialurónico estabilizado. Ambos constituyentes son biocompatibles, biodegradables, no inmunogénicos y no tiene el riesgo de formación de granulomas. Después de la inyección uretral, el dextranómero facilita el crecimiento de fibroblastos y colágeno entre la microesferas; así como el ácido hialurónico se degrada y el volumen del implante se estabiliza. Su tasa de curación es de 85%.

Dextran Copolymer (Deflux, Q-Med, AB, Uppsala, Suecia)

Este agente se utiliza generalmente para el tratamiento del reflujo vesicoureteral.

Micro balones implantables (UroVIV, AMS, Minneapolis, EEUU)

Balones de silicona de 0,9 cc. se implanta de forma para uretral (Figura 8), realizándose una disección parametral y se coloca a nivel de cuello vesical por medio de una aguja (Figura 9). La curva de aprendizaje del procedimiento es significativa. Hay riesgo de erosión, pérdida del micro balón e inestabilidad de novo. Su tasa de éxito es 85-100%.

Inyectables periuretrales en el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia esfinteriana

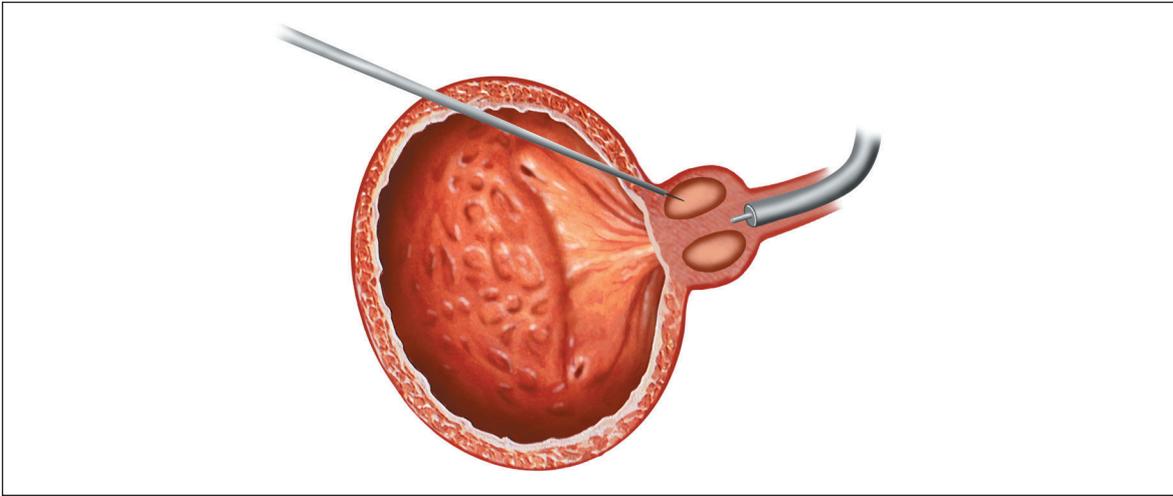


Figura 8: Inyección transvesical.

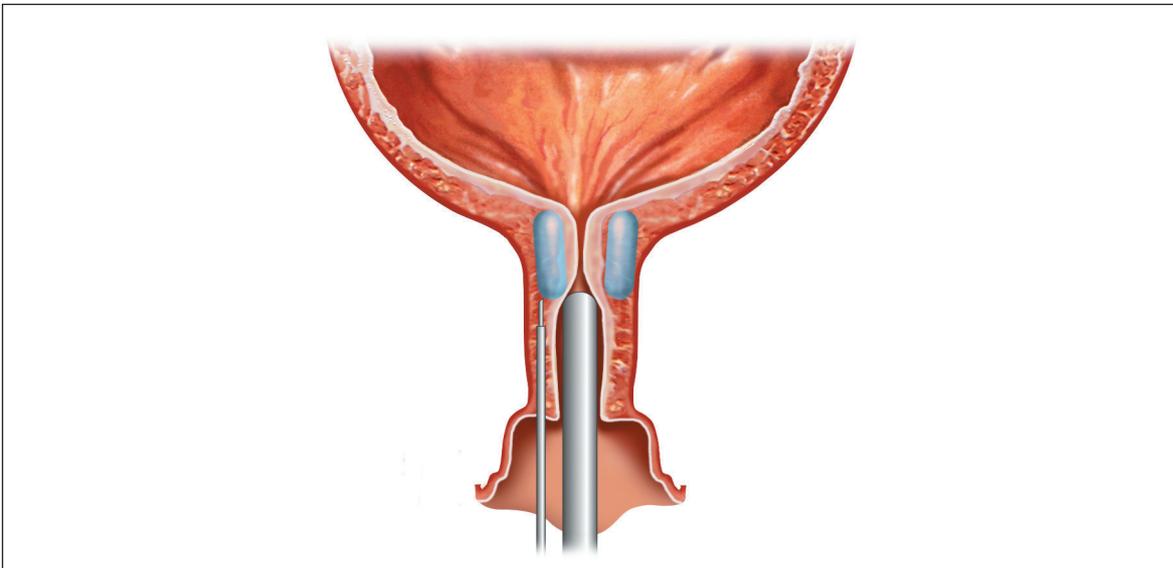


Figura 9: Microbalones colocados. Se retira el S.D.B.S. y aguja.

Cristales de Cerámica (Bioglass)

Compuesto por óxido de calcio, silicón y óxido sódico en una solución de hialuronato sódico. Ha sido ensayado en animales, sin haberse demostrado migración y habiéndose demostrado la estabilidad del implante en el punto de inyección a los 3 meses.

Hidrogel de alginato

Es un polisacárido que se ha estudiado como matriz extracelular. Esta matriz proporciona un molde para la difusión de nutrientes para toda la población de células nuevas que migraran. En animales el uso de este gel demostró un buen crecimiento tisular, vascularización y correlación con el volumen inyectado.

Condrocitos y Mioblastos Autólogos

Estudios preliminares han comentado del cultivo celular de condrocitos o mioblastos. En el momento que se tiene un numero adecuado de células, estas se siembra en un polímero esponjoso y se colocan quirúrgicamente al igual que cualquier dispositivo. Los resultados fueron de 50% con un seguimiento de 12 meses.

Complicaciones

Actualmente los agentes inyectables están asociados con una tasa baja de complicaciones locales, incluyendo hematuria, retención aguda de orina, infección de orina no complicada e incontinencia de novo. La falta de buenos resultados y de seguridad llevó a la discontinuación de productos comerciales antiguos y de la grasa autóloga como materiales inyectables.

La migración se ha observado en productos con tamaños de partículas menores a 80 μm . Las migraciones se han observado en animales en pulmón, cerebro y ganglios linfáticos. En un estudio de Durasphere se objetivo en dos pacientes migración de las partículas a ganglios linfáticos regionales. No se pudo comprobar con una radiografía previa a la inyección de que realmente esas imágenes fueran el resultado de la migración.

Ha habido casos relacionados con procesos infecciosos que como consecuencia a ese proceso han presentado pseudoquistes o pseudoabscesos o un divertículo no comunicante todos parecen reflejar el mismo problema de una manera diferente. El prolapso uretral se ha visto con Teflón o Colágeno y parece reflejar la separación del estroma periuretral por el agente inyectable.

La necrosis tisular se ha descrito y presuntamente es el mecanismo de formación de una serie de pequeñas complicaciones como: la formación de divertículos y fístulas. La hipercorrección secundaria a los inyectables se ha visto con la consecuencia de retención aguda de orina u obstrucción infravesical.

Discusión

Los datos de los estudios aleatorios disponibles sugieren que la inyección periuretral de materiales de relleno sintéticos reconocidos produce mejorías subjetivas y objetivas a largo plazo de la incontinencia urinaria de esfuerzo. La vía transuretral causa menos complicaciones en los estudios que valoraron las vías de administración. El tiempo de cirugía es mucho menor que en la cirugía abierta.

La falta de estudios comparativos con cabestrillos o placebo demuestran que el uso de agentes inyectables en el tratamiento de IUE como primera línea no se basa en la evidencia. La falta de datos económicos y de seguimiento a largo plazo implica que no se puede recomendar como tratamiento alternativo para pacientes son aptas para otros procedimientos quirúrgicos.

En los pacientes con una alta morbilidad, el tratamiento de inyección representa una opción útil para el alivio de los síntomas al menos durante un periodo de 12 meses. El urólogo y el paciente deben saber que es probable que requieran 2 ó 3 sesiones de inyección para obtener un resultado satisfactorio.

La limitada cantidad de datos urodinámicos informada en los estudios no apoyan al supuesto mecanismo de aumentar la presión de cierre uretral. Los futuros ensayos deben incluir la medición de la presión de apertura uretral para corroborar la hipótesis del mecanismo de acción del material inyectable.

Todavía a falta de más estudios acerca de estos materiales inyectables, desconocemos muchas cosas sobre ellos como por ejemplo: durabilidad a largo plazo, resultados a 2 y 5 años, seguridad a largo plazo (migración) y comparación con el tratamiento conservador.

Conclusión

El agente inyectable debe ser duradero, efectivo y con bajo riesgo de complicaciones. El agente “bulking” que se convierta en la matriz-soporte del crecimiento del tejido nativo aportara un amplio abanico de implicaciones clínicas como la reparación del prolapso, cabestrillos o sustitución vesical. Se necesitan más ensayos clínicos debido a que la falta de estudios comparativos con cabestrillos o placebo demuestra que el uso de agentes inyectables en el tratamiento de IUE como primera línea no se basa en la evidencia.

Bibliografía

1. Blaivas JS, Olsson CA. Stress incontinence: classification and surgical approach. *J Urol*, 139: 727, 1988.
2. Politano VA, Small MP, Harper JM y cols. Periurethral teflon injection for urinary incontinence. *J Urol*, 180, 1974.
3. Politano VA. Transurethral polytef injection for postprostatectomy urinary incontinence. *Br J Urol*, 69: 26, 1992.
4. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *BMJ*: 289, 1984.
5. López AL, Padron OF, Patsias G y cols. Transurethral polytetrafluoroethylene injection in female patients with urinary incontinence. *J Urol*, 150: 856, 1993.
6. Buckley JK, Lingam K, Meddings RN y cols. Injectable Teflon paste for female stress incontinence: long-term: follow-up and results. *J Urol*, 151: 418, 1994.
7. Schulman CC, Simon J, Wespes E. Endoscopic injection of Teflon to treat urinary incontinence in women. *Br M J*, 288: 192, 1984.
8. Beckingham IJ, Wemyss-Holden G, Lawrence WT. Long-term follow-up of women treated with periurethral teflon injections for stress incontinence. *Br J Urol*, 69: 580, 1992.
9. Malizia AA Jr, Reiman HM, Myers RP y cols. Migration and granulomatous reaction after periurethral injections of Polytef (Teflon). *JAMA*, 251: 3277, 1984.
10. Miyakita H, O'Brian DS, Puri P. Absence of brain parenchymal damage following intravascular injection of polytetrafluoroethylene paste. *Eur Urol*, 34: 233, 1998.
11. Miyakita H, O'Brian DS, Puri P. Particles found in lung and brain following suburethral injection of polytetrafluoroethylene paste are not teflon particles. *J Urol*, 152: 632, 1994.
12. Frey P, Lutz N, Berger D y cols. Histological behaviour of fluteraldehyde cross-linked bovine collagen injected into the human bladder for the treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 152: 632, 1994.
13. Herschorn S, Steele DJ, Radomski SB. Follow-up of intraurethral collagen for females stress urinary incontinence. *J Urol*, 156: 1305, 1996.
14. Cross CA, English SF, Cespedes RD y cols. A follow-up on transurethral collagen injection therapy for urinary incontinence. *J Urol*, 159: 106, 1998.
15. Swami S, Batista J; Brams P. Collagen for female genuine stress incontinence after a minimum 2 year follow-up. *Br J Urol*; 80: 757, 1997.
16. Cukier J, Beauchamp R, Spindler J y cols. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med*, 118: 920, 1993.
17. Sheriff MK, Foley S y cols. Endoscopic correction of intractable stress incontinence with silicone microimplants. *Eur Urol*, 32: 284, 1997.
18. Harriss DR, Iacovou JW, Lemberger RJ. Peri-urethral silicone microimplants (Macroplastique) for the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Urol*, 78: 722, 1997.
19. Henly DR, Barrett M, Weiland TL y cols. Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. *J Urol*, 153: 2039, 1995.
20. Atala A, Peters CA, Retik AB y cols. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with a self-detachable balloon system. *J Urol*, 148: 724, 1992.
21. Yoo JJ, Magliochetti M, Atala A. Detachable self-sealing membrane system for the endoscopic treatment of incontinence. *J Urol*, 158: 1045, 1997.

Inyectables periuretrales en el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia esfinteriana

22. Palma PC, Riccetto CL, Herrmann V y cols. Repeated lipoinjections for stress urinary incontinente. J Endourol, 11: 67, 1997.
23. González Garibay S, Jimeno C, York M y cols. Endoscopic neurotransplantation of fase tissue in the treatment of urinary incontinente in the female. J Urol, 95: 363, 1989.
24. Santarosa RP; Blaivais JG. Periurethral injection of autologous fat for the treatment of sphincteric incontinente. J Urol, 151: 607, 1994.
25. Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. J Urol, 154: 800, 1995.
26. Stenberg A, Larsson G, Johnson P y cols. DiHA Dextran Copolymer, a new biocompatible material for endoscopic treatment of stress incontinent women. Short term results. Acta Obstet Gynecol Scand, 78: 436, 1999.
27. Stenberg AM, Sundin A, Larsson BS y cols. Lack of distant migration after injection of a 125-iodine labeled dextranomer based implant into the rabbit bladder. J Urol, 158:1937, 1997.
28. Stenberg A, Larsson E, Lindholm A y cols. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis. Scand J Urol Nephrol, 33: 355, 1999.
29. Walker RD, Wilson J, Clark A. Injectable bioglass as a potential substitute for injectable polytetrafluoroethylene. J Urol, 148: 645, 1992.
30. Kershen RT, Atala A. New advances in injectable therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am, 26: 81, 1999.
31. Cilento BG, Atala A: Treatment of reflux and incontinence with autologous chondrocytes and bladder muscle cells. "Dialogues in Pediatric Urology"; 18, 1995.
32. Atala A, Cima IG, Kim W y cols. Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potencial treatment for vesicoureteral reflux. J Urol, 150: 745, 1993.

