

Tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral, estado actual

Tte. Cor. M.C. Francisco **Garibay-González***

The Children's Hospital of Philadelphia, USA.

RESUMEN

El reflujo vesicoureteral (RVU) es el flujo retrógrado anormal de orina de la vejiga y las vías urinarias superiores. El objetivo primario en el tratamiento de los niños con RVU es la prevención de daño renal, pielonefritis sintomática u otras complicaciones del reflujo, que puedan llevar a disminución de la función renal. El tratamiento endoscópico con inyección subureteral de sustancias que incrementan el tejido, es una alternativa viable a la profilaxis antibiótica prolongada y a la cirugía abierta en el manejo del RVU en el paciente pediátrico. El tratamiento endoscópico tiene como ventajas ser un procedimiento ambulatorio que se lleva a cabo en 15 minutos, con buen índice de éxito y pocas complicaciones. El presente trabajo revisa la técnica de la inyección endoscópica y los resultados a largo plazo del tratamiento endoscópico del RVU, utilizando las diferentes sustancias disponibles actualmente en el ámbito mundial.

Palabras clave: reflujo vesicoureteral, endoscopia, colágeno, ácido hialurónico.

Datos históricos de importancia

Las primeras descripciones del reflujo vesicoureteral (RVU) se encuentran en los escritos de Galeno¹ en el Siglo II y en los dibujos de Leonardo da Vinci² (*Figura 1*). En 1903, Sampson³ fue el primero en describir la inserción oblicua del uréter en la vejiga y sugirió un mecanismo antirreflujo similar al observado en el conducto hepático común al insertarse en el duodeno. Hutch⁴ identificó la relación entre la pielonefritis y la presencia de RVU al evaluar pacientes parapléjicos veteranos de la Segunda Guerra Mundial. En 1955, Hutch⁵ reportó ocho niños con RVU y vejiga neurogénica. Estas observaciones llevaron a mostrar que el RVU es una causa de hidronefrosis en pacientes con vejiga neurogénica,

por lo que poco tiempo después se llevaron a cabo cistoureterografías en pacientes con infección del tracto urinario o hidronefrosis inexplicable.

Hasta principios de los años 60 se pensaba que el RVU era un signo de obstrucción del cuello vesical. Hasta esa época, muchos pacientes se trataron con plastias del cuello vesical sin reimplante ureteral. Posteriormente se describieron numerosas técnicas de reimplante vesicoureteral, intra y extravesical. La técnica de Politano-Leadbetter⁶ y la descrita por Cohen⁷ son las dos técnicas de reimplante vesicoureteral quirúrgico más usadas en la actualidad y han pasado la prueba del tiempo. Mucho se ha estudiado acerca del RVU y a medida que el tiempo corre parece ser que las interrogantes son mayores que las respuestas.

Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux, current status

SUMMARY

Vesico-ureteral reflux (VUR) is the abnormal retrograde flow of urine from the bladder to the upper urinary system. The primary goal of any treatment in children with VUR is the prevention of renal injury, symptomatic pyelonephritis or other complications of reflux, all of which might lead to renal scarring with decreased renal function. Endoscopic subureteral injection of tissue-augmenting substances has become an alternative to long-term antibiotic prophylaxis and surgical intervention in the treatment of VUR in children. Advantages of endoscopic treatment include a 15-minute outpatient procedure, successful results, and few complications. The present paper reviews the injection technique and the long-term outcome of endoscopic treatment of VUR using the different worldwide tissue-augmenting substances.

Key words: Vesico-ureteral reflux, endoscopy, collagen, hyaluronic acid.

* Cirujano Pediatra. Fellow en Urología Pediátrica del Hospital de Niños de Filadelfia, PA, EUA. Comisionado Sección Secretaría E.M.D.N.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Francisco Garibay-González.

The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Urology, 3rd.Floor, Wood Center, 34th St. & Civic Center, Philadelphia, PA, USA. 19104

E mail: pacog25@yahoo.com

Recibido: Diciembre 10, 2004.

Aceptado: Enero 19, 2005.

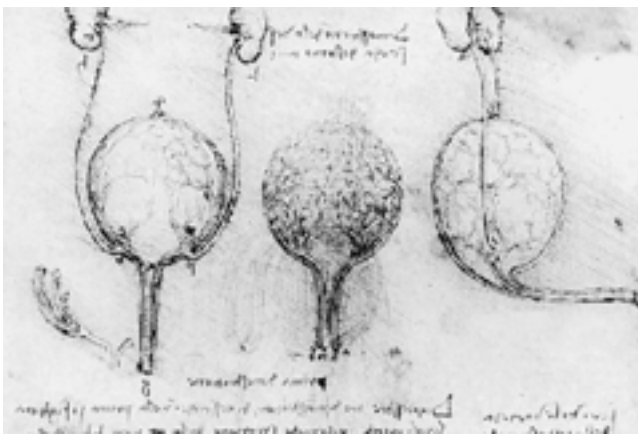


Figura 1. Sistema urinario, dibujo de Leonardo da Vinci (1508 d.C.). Tomado de la Colección Real de la Reina Elizabeth II.

Controversias en el manejo del reflujo vesicoureteral

La infección de las vías urinarias (IVU) es un problema frecuente en la edad pediátrica, presentándose en 5% de las niñas y en 1-2% de los niños.^{8,9} El RVU está presente en 25-40% de los niños con pielonefritis aguda.^{10,11} La combinación de RVU e IVU predisponen al niño a pielonefritis, cicatrización renal, hipertensión e insuficiencia renal crónica.⁸⁻¹¹ Existen reportes de que la nefropatía por reflujo es la causa de insuficiencia renal crónica terminal en 3-25% de los niños y en 10-15% de los adultos (*Figura 2*).^{9,11,12}

Las infecciones del tracto urinario han sido consideradas como la principal causa del daño al parénquima renal en los niños con RVU. De aquí que el manejo del RVU se haya dirigido, por un lado, a prevenir la infección mediante profilaxis con antibióticos y, por otro lado, a la corrección quirúrgica del reflujo. Sin embargo, permanece la controversia acerca de cuál o cuáles son las estrategias de manejo óptimo en pacientes con RVU primario.

Recientemente, Wheeler y cols.¹³ evaluaron los beneficios y peligros potenciales de las diferentes opciones de tratamiento para el RVU, para lo cual analizaron los datos de 10 ensayos aleatorios controlados (964 pacientes pediátricos), localizados en el registro central Cochrane de ensayos controlados MEDLINE, EMBASE y artículos referenciados en conferencias. La conclusión de estos autores señala que es incierto si la identificación y tratamiento de niños con RVU confiere un beneficio clínico de importancia.

El beneficio de la cirugía antirreflujo, en relación con el sólo uso de profilaxis antibiótica, es pequeño. Va más allá al señalar que, asumiendo una presencia de infecciones del tracto urinario de 20% en niños con RVU con antibióticos por cinco años, se requerirían nueve reimplantes quirúrgicos para prevenir una infección urinaria febril, sin reducción en el número de niños que desarrollarían cualquier infección del tracto urinario o daño renal.

En este mismo artículo se hace referencia a un estudio controlado en que se comparó el uso de antibióticos profi-

láticos contra placebo, es decir no recibir ningún tratamiento en pacientes con RVU, y se encontró que no hubo diferencias significativas en los riesgos para daño renal o infecciones urinarias.^{13,14} Si estos resultados fueran aceptados, entonces surge la interrogante de que sería mejor no realizar ningún estudio diagnóstico (cistografía retrógrada) ni dar tratamiento (antibiótico y/o cirugía) a estos pacientes, y sólo tratar la infección urinaria aguda. Sin embargo, como señalan en su discusión, la mayoría de los estudios incluidos en ese metanálisis tienen debilidades de metodología, identificándose la necesidad de realizar estudios prospectivos a largo plazo.

Por otro lado, la evolución de las recomendaciones actuales para el tratamiento del RVU se basan en el Estudio Internacional del Reflujo (en inglés, IRS o International Reflux Study).¹⁰⁻¹² En este estudio, 532 pacientes pediátricos menores de 11 años, con diagnóstico de reflujo grado II y IV, fueron divididos en dos grupos en forma aleatoria y prospectiva. Un grupo se sometió a reimplante vesicoureteral y el otro recibió tratamiento profiláctico con antibióticos. El razonamiento para el tratamiento profiláctico es que el reflujo frecuentemente se resuelve en forma espontánea con el tiempo, mientras que los antibióticos mantienen la orina estéril y previenen las infecciones hasta dicha resolución espontánea.

Los objetivos del IRS fueron evaluar las diferencias en los cambios renales en ambos grupos. La incidencia de infecciones de las vías urinarias fue similar en ambos grupos; sin embargo, la incidencia de pielonefritis fue significativamente menor en el grupo tratado en forma quirúrgica que en el que recibió profilaxis (10% vs. 21%, $p < 0.001$). No hubo diferencias en la frecuencia de cicatrización renal o adelgazamiento del parénquima entre ambos grupos. Basados en los datos del IRS, los niños pueden ser manejados con seguridad en forma conservadora, sin estar sujetos a un riesgo mayor de cicatrices renales nuevas o adelgazamiento renal.

Debido a que la probabilidad de resolución espontánea es de 81% para los grados I a II, y hasta de 48% para los grados III a IV, sólo casos excepcionales deberían tratarse

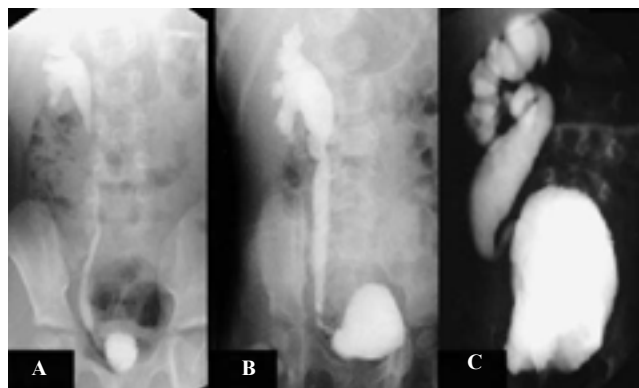


Figura 2. Cistouretrograma que muestra reflujo vesicoureteral en tres diferentes pacientes. A. Grado III derecho y II izquierdo. B. Grado IV derecho. C. Grado V derecho, según la clasificación internacional del Reflujo.

Cuadro 1. Indicaciones para la corrección quirúrgica del reflujo vesicoureteral.

Sin cicatrices renales	Con cicatrices renales
Opción preferida:	Opción preferida:
Grado V, uni o bilateral, edad 6-10 años	Grado V, uni o bilateral, edad > 1 año
Grado V, bilateral, edad 1-5 años	Grado III/IV, bilateral, edad 6-10 años
Grado III/IV, bilateral, edad 6-10 años	Grado III/IV, persistente uni o bilateral, edad > 1 año
Grado III/IV, persistente uni o bilateral, edad > 1 año	
Alternativa razonable a los antibióticos:	Alternativa razonable a los antibióticos:
Grado V, unilateral, edad 1-5 años	Grado III/IV, bilateral, edad 1-5 años
	Grado V, uni o bilateral, edad < 1 año

Fuente: referencias 10-12.

con corrección quirúrgica en forma inicial. Para los grados de reflujo IV y V, que persisten más allá de los dos o tres años, el reimplante vesicoureteral parecería ser más razonable que el uso de antibióticos a largo plazo y estudios de imagen subsecuentes. Las recomendaciones actuales para el tratamiento quirúrgico del RVU dependen no sólo del grado del reflujo, sino también de la función renal ipsilateral, función y capacidad vesical, anomalías renoureterales asociadas, edad y preferencia de los padres.^{10-12,15,16} Basados en las guías de la AUA¹¹ (Asociación Americana de Urología) y de la EUA¹⁷ (Asociación Europea de Urología), las indicaciones actuales para la corrección quirúrgica del RVU dependen de la presencia o ausencia de cicatrices renales al tiempo de presentación y se resumen en el *cuadro 1*.

Tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral

Por muchos años, la cirugía abierta fue el estándar para el tratamiento del RVU de alto grado. El reimplante vesicoureteral ha tenido un alto índice de éxito; sin embargo, aunque esta operación es eficaz, no se encuentra libre de complicaciones, aún en las mejores manos.

Basados en 33 estudios, la AUA¹¹ reportó que el índice de obstrucción después de un reimplante que requiere de reoperación, es entre 0.3-9.1%. La persistencia de RVU para pacientes reimplantados con grado V fue de 19.3% en dicho reporte.¹¹

La introducción del tratamiento endoscópico para el RVU tiene ya más de dos décadas. Matouschek¹⁸ fue el primero que propuso la corrección endoscópica del RVU, y posteriormente O'Donnell y Puri^{19,20} reportaron la primera serie de pacientes tratados con esta técnica, a la que llamaron "STING" (Subureteral Teflon Injection o Inyección Subureteral de Teflón). Desde entonces, el tratamiento endoscópico con inyección Subureteral de teflón (politetrafluoroetileno) se popularizó en Europa y otras partes del mundo, a excepción de los Estados Unidos de Norteamérica, ya que en este país hubo resistencia a dicho método por las potenciales complicaciones del material inyectado.²¹

En las últimas dos décadas, se han desarrollado otras sustancias para su uso bajo el mismo principio de inyección endoscópica subureteral.²²⁻²⁴ La aprobación reciente del De-flux (Q-Med, Uppsala, Sweden), un polímero de dextrano en una base de ácido hialurónico, por las autoridades de la FDA (US Food and Drug Administration) ha renovado el interés por esta técnica endoscópica para la corrección del RVU.^{21, 25-28}

La sustancia "ideal" para el tratamiento endoscópico del RVU debe reunir varias características: viscosidad que permita la inyección endoscópica a través de una aguja, que el volumen inyectado permanezca en el sitio deseado, con mínima respuesta inflamatoria, que no migre a distancia y que sea biocompatible,^{9,21,29} pero no existe en la actualidad tal sustancia.^{26,29}

Describiremos a continuación la experiencia mundial con las principales sustancias utilizadas. Las seis principales son: politetrafluoroetileno (PTFE), colágeno, polidimetilsiloxano, condrocitos autólogos, hidroxapatita de calcio, y dextranómero/copolímero de ácido hialurónico.²²⁻³⁰

Politetrafluoroetileno (PTFE, Teflón, Polytef)

Actualmente es uno de los biomateriales más utilizados en medicina.^{9,22-24} Es el polímero fluorocarbonado mejor conocido y, probablemente, el más inerte de los materiales plásticos. Tiene un coeficiente de fricción muy bajo y es altamente cristalino. El polímero tiene una densidad alta (2.15-2.2 g/mL), baja fuerza de tensión (17-28 Mpa) y baja tensión superficial (18.5 ergs/cm²).⁹ Estas características le permiten ser fácilmente esterilizado y retener sus características funcionales por largos periodos. Generalmente no es rechazado por el huésped y no se han reportado casos de neoplasias malignas en humanos. Sus aplicaciones médicas incluyen: implantes vasculares, corrección de aneurismas, válvulas cardíacas e implantes de aorta, equipo de hemodiálisis, prótesis para hueso, cartílago y ligamentos, suturas y parches tisulares.

La pasta de PTFE es una suspensión biológicamente inerte con 50% de glicerina en peso. Después de la inyección la glicerina se absorbe en los tejidos y el implante de PTFE adquiere

Cuadro 2. Resultado a largo plazo del tratamiento endoscópico con inyección subureteral de diferentes sustancias.

Sustancia inyectable	No. de uréteres	Grado de RVU	Máximo seguimiento (años)	Éxito inicial (%)	Éxito a largo plazo (%)	Referencias
Politetrafluoroetileno	1151	I-V	17	99	95	31, 49, 53
Colágeno	340	I-V	3	72	40	37, 38, 39
Polidimetilsiloxane	993	I-V	5	86	79	40, 41, 42, 43
Condrocitos autólogos	46	II-IV	3	83	70	45
Coaptita	66	II-IV	1	81	75	46, 47
DxHA (deflux)	706	II-V	7	79	72	25, 27, 48
Total	3302	I-V	1-17	83	72	

RVU: Reflujo vesicoureteral, DxHA: Dextranómero/ácido hialurónico.

una consistencia firme, conservando su forma, y es encapsulada por una delgada capa de tejido fibroso.^{9,29} La pasta de PTFE se ha utilizado por más de dos décadas para el tratamiento endoscópico del RVU sin complicaciones significativas.^{9,29,31}

Se ha reportado la migración distal de las partículas de PTFE en implantes plásticos sólidos tales como prótesis mamarias, esfínteres artificiales, tubos de hemodiálisis, más que en el PTFE inyectable.³² En 1984, Malizia³³ evidenció migración de PTFE inyectado en el cuello vesical en perros, que al ser sacrificados mostraron la sustancia en los ganglios linfáticos pélvicos, pulmones, cerebro, riñones y bazo. En 1994, Miyakita y Puri³⁴ también estudiaron en perros los efectos de la inyección vesical intravenosa e intraarterial de PTFE. Encontraron que después de la inyección intravenosa no había evidencia de migración al cerebro, aunque otros autores señalan el potencial riesgo de migración distal y formación de granulomas y fibrosis.

Mittleman y cols.,³⁵ así como Claes y cols.,³⁶ reportaron sendos pacientes con migración pulmonar de teflón inyectado en el cuello vesical para el tratamiento de incontinencia urinaria. Dado estos riesgos potenciales, el uso del teflón, a diferencia de Europa, fue muy limitado en Norteamérica. Más de 90% de las partículas de teflón están entre cuatro y 90 micras de diámetro. La mayoría de los fisiólogos están de acuerdo en que partículas menores a 50 micras de diámetro pueden pasar a través de los pulmones y a la circulación sistémica.²¹ La migración de las partículas de teflón también se atribuye a la cantidad de material utilizado y al tejido en que se inyecta.^{21,29} Esto ha llevado a la búsqueda de nuevos materiales para el tratamiento endoscópico del RVU.²²⁻³⁰ El resultado a largo plazo, con las diferentes sustancias, se resume en la tabla 2, en la cual se aprecia un éxito con la inyección inicial subureteral de Teflón de 99%.

Colágeno (Contigen, Zyderm, Zyplast)

Se obtiene del ganado bovino tratado con pepsina para reducir la antigenicidad.^{24,29} Este material se encuentra uni-

do con glutaraldehído para disminuir su destrucción por las colagenasas humanas una vez que se implanta. La mayoría de este material es colágena tipo I (95%) y alrededor de 5% es tipo III. Se ha utilizado ampliamente para producir válvulas cardíacas, agentes hemostáticos y suturas.

Después de su implante, este material tiene una invasión local por fibroblastos y se deposita nuevo colágeno del huésped. Causa una reacción tisular mínima y se inyecta fácilmente a través de una aguja 23-25 Gauge. 3% de la población tiene reacción de hipersensibilidad al colágeno bovino. No hay reportes de migración distal, pero es común la reabsorción y la pérdida del volumen del implante con el tiempo.³⁷⁻³⁹

Polidimetilsiloxano (Macroplastique)

Es un elastómero sólido de silicona, que viene empacado con una aguja especial y jeringas con lubricante.⁴⁰⁻⁴³ La pasta está hecha de 40% de partículas sólidas de polidimetilsiloxano, suspendidas en 60% de un acarreador bioexcretable de hidrógeno. Sus propiedades físicas son similares al teflón;^{9,24} sin embargo, sus partículas son de mayor diámetro (71% de las partículas son mayores a 100 μ).

Una vez inyectado, el implante de polidimetilsiloxano se mantiene en su lugar, el gel acarreador se reabsorbe y se intercambia por un trasudado, en el cual se deposita colágeno del huésped, encapsulando el implante. Los resultados se muestran en el *cuadro 2*.

Se requieren más estudios a largo plazo que confirmen la eficacia del uso de este material. En nuestro país existe un reporte reciente por Landa y cols.,⁴⁴ con resultados de éxito de 89% en 44 pacientes pediátricos, sometidos a inyección subureteral de polidimetilsiloxano para corrección de RVU.

Condrocitos autólogos

Atala y cols.²⁴ propusieron el implante endoscópico de condrocitos autólogos en un modelo animal para la corrección endoscópica del RVU, y Diamond y Calmadone⁴⁵ reportaron sus resultados en 47 pacientes.

Este procedimiento requiere dos etapas: en la primera se toman injertos de condrocitos autólogos del cartílago auricular (5 mm x 5 mm). Los condrocitos del cartílago, una vez tratados mediante digestión enzimática, se cultivan durante seis semanas hasta que se adquiere una concentración de 20×10^6 condrocitos/mL; entonces se unen a una solución de alginato y se inyectan en forma inmediata.

El éxito inicial con ésta técnica es de 83% y el seguimiento a más de un año es de 70%.^{9,45} Las recurrencias significativas y la necesidad de dos eventos anestésicos hacen este procedimiento poco práctico para la población pediátrica.

Hidroxiapatita de calcio (Coaptite)

Está compuesto de esferas de hidroxiapatita de calcio, suspendidas en una mezcla de agua y glicerina con un gel de metilcelulosa a 3%. Esta sustancia se ha reportado en un estudio multicéntrico⁴⁶ en pacientes con RVU grado II-IV, con éxito a corto plazo de 75% (45% requirieron un segundo implante). Esta sustancia es biocompatible, no mutagénica ni antigénica.^{46,47}

Dextranómero/copolímero de ácido hialurónico (Deflux)^{21,25-28}

Consiste en microesferas de dextranómero en 1% de una solución de ácido hialurónico de alto peso molecular. Las microesferas (80-100 μ) están hechas de polímeros de dextran en una configuración en red, la cual capta células de los tejidos adyacentes. Es un material biodegradable que no tiene propiedades antigénicas y sin potencial de transformación maligna. El deflux ha mostrado células gigantes entre las microesferas de dextran, con crecimiento dentro de ellas de cantidades variables de colágeno. Actualmente es la única sustancia aprobada para el tratamiento endoscópico del RVU en Norteamérica.

El estudio a largo plazo por Lackgren y cols.⁴⁸ (334 uréteres), mostró un 75% de curación para los grados III-IV, y 10% del total de pacientes mostraron mejoría hacia grados I-II. Kirsh y cols.²⁷ identificaron índices de curación de 72% después de una inyección, con éxitos de 90% para el grado I, 82% grado II, 73% grado III y 65% para el grado IV.

Técnica de la inyección endoscópica

La técnica preferida por el autor es similar a la descrita por Puri y O'Donnell,^{19,20,49} quienes la popularizaron con el nombre de "STING", por sus siglas en inglés de Subureteric Injection of Teflon, aunque puede ser inyectada cualquiera de las sustancias previamente señaladas.

El dextranómero/copolímero de ácido hialurónico (Deflux) es la única sustancia aprobada para su uso en Norteamérica, de aquí la popularidad que ha adquirido en los últimos cuatro años.^{21,25-28} La duración del procedimiento es generalmente entre 15-20 minutos, y en el paciente pediátrico se requiere anestesia general, la cual puede llevarse a cabo con una máscara laríngea. No se requiere de un bloqueo caudal ni analgesia postoperatoria. En el paciente adulto puede

llevarse a cabo sin anestesia general, pero la experiencia es limitada al respecto.

Después de realizar una cistoscopia e identificación de los orificios (meatos) ureterales, la vejiga se llena parcialmente. Una vejiga llena hace más planos los meatos ureterales y dificultan la inyección del material. Se recomienda usar un cistoscopio 9.5 Fr como el que se muestra en la *figura 3*. Tiene un canal con capacidad de 5 Fr, que permite el uso de pinzas estándar y rígidas junto con excelentes capacidades de flujo. El lente se encuentra fuera del campo operatorio y además sirve como agarradera del endoscopio y la cámara.

Una aguja 21 G, 340 mm, se "purga" con solución salina estéril y luego se coloca la jeringa con la sustancia a inyectar. Se introduce a través del cistoscopio (con una lente de 0° o 30°) con el bisel hacia arriba; el urotelio se punciona en la posición de las seis del reloj (*Figura 4*). El plano preferido es pasando la lámina propia en el espacio subureteral, con la introducción de 5 mm, paralelo al curso del uréter. Gentilmente se inyecta la sustancia a implantar bajo visión directa hasta que se observa la presencia de una tumefacción en forma de volcán. La inyección se termina cuando el orificio aparece parcialmente obstruido y con apariencia de volcán (*Figura 5*). La aguja debe ser mantenida en posición por 30 segundos para prevenir la salida del material implantado. Se drena la vejiga, se remueve el cistoscopio y se coloca lidocaína gel a 2%.

El paciente es dado de alta el mismo día del procedimiento y se recetan antibióticos orales por tres días. El paciente reinicia su profilaxis antibiótica hasta que se comprueba que el RVU ha desaparecido. Se recomienda realizar un ultrasonido renal y vesical, así como una cistografía retrógrada a las ocho semanas posteriores al procedimiento, para descartar la presencia de hidronefrosis y corroborar la ausencia de RVU.

Kirsh y cols.⁵⁰ recientemente publicaron una modificación a la técnica descrita, a la que llamaron HIT (Hydrodistention-Implantation Technique, o Técnica de Hidrodis-

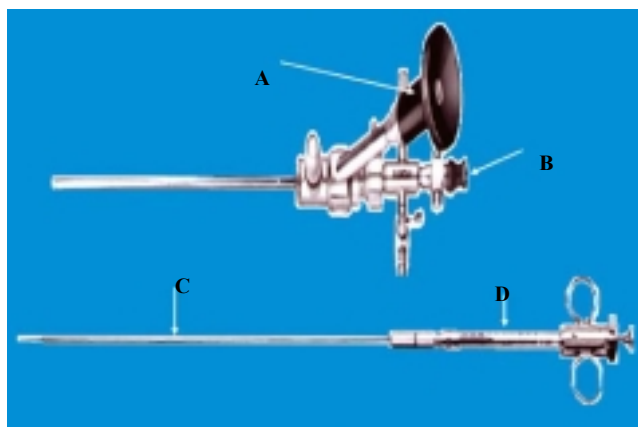


Figura 3. Cistoscopio 9,5 Fr. Nótese la posición del lente que facilita la inserción de la aguja. **A.** Lente con conexión para la cámara. **B.** Canal de trabajo (5 Fr). **C.** Aguja endoscópica. **D.** Jeringa con sustancia para inyección.

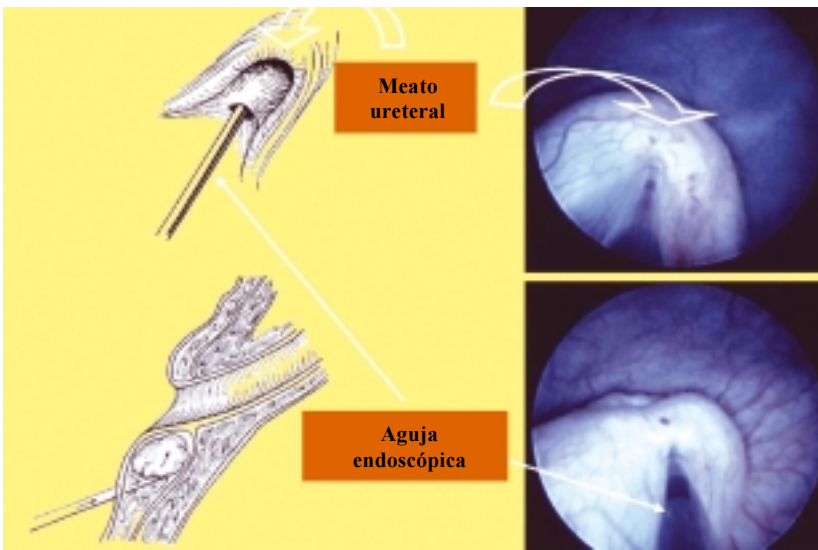


Figura 4. Técnica de inyección endoscópica. La aguja se coloca orientada hacia las seis horas del reloj, con el bisel hacia arriba, inyectando lentamente la sustancia a través del cistoscopio.

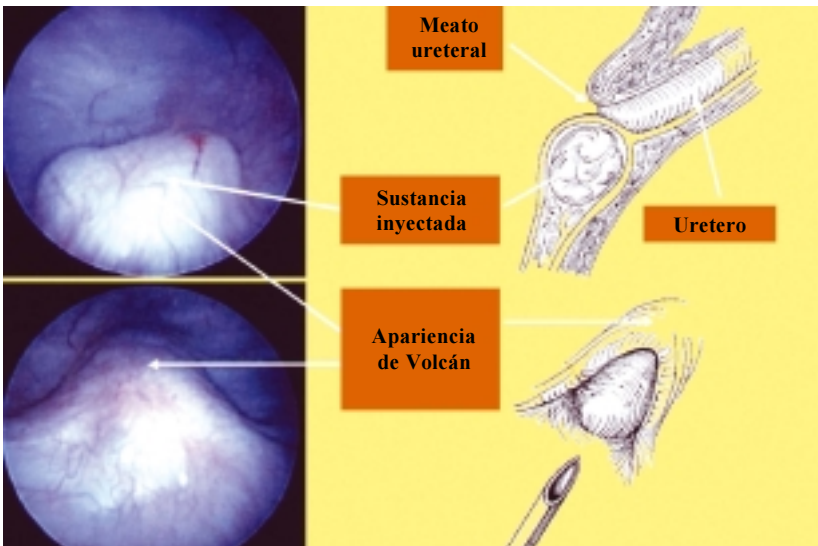


Figura 5. Aspecto posterior a la inyección endoscópica. Se observa una elevación que recuerda a un “Volcán” por su apariencia. Se muestra la posición adecuada en que debe colocarse la sustancia utilizada, a través de la lamina propia en el espacio subureteral.

tensión-Implante). Reportaron curación hasta de 89% de los pacientes. La variación consiste en dirigir un chorro de la solución de irrigación dentro del uréter (Hidrodistensión) y posteriormente realizar la inyección subureteral en forma similar a la técnica previamente descrita.

Resultados con el tratamiento endoscópico

Los resultados con el uso las diferentes sustancias para la inyección subureteral para la corrección del RVU se muestran en el *cuadro 2*.^{9,23,27,40-49} Por otro lado, Elder y cols.,⁵¹ en la Conferencia Nacional de la Academia Americana de Pediatría del 2004 (San Francisco, Ca) mostraron los resultados de un metanálisis para determinar la eficacia del tratamiento endoscópico del RVU. De 364 artículos, un panel de expertos, eliminando los estudios experimentales, artículos de revisión y reportes de casos, seleccionó 63 estudios clínicos para su análisis. Se incluyeron en esta revisión un total

de 5,527 pacientes y 8,101 unidades renales. Los porcentajes de éxito en el tratamiento fueron después de la primera inyección de 72%, con una 2a de 68% y con una 3a sólo de 34%. En cuanto a los grados de reflujo y el tratamiento exitoso, los resultados fueron los siguientes:

- Grado I-II: 78.5%.
- Grado III: 72%.
- Grado IV: 62.6%.
- Grado V: 50%.

El éxito global con uno o más tratamientos fue de 85%. El índice de resolución fue mejor para los uréteres únicos que cuando se aplicó a un doble sistema colector (73.3% vs. 50.1%). La resolución también fue mayor para las vejigas no neurogénicas (74.2%) que en las vejigas neurogénicas (61.6%). En un uréter con cirugía previa la resolución fue del 65.1%. En cuanto a las complicaciones se presentó hi-

Cuadro 3. Alternativas de tratamiento del reflujo vesicoureteral.

Tratamiento	Profilaxis antibiótica	Cirugía	Inyección endoscópica DxHA
Método	Amoxicilina, TMP-SMX, cefixima, una vez al día.	Cohen transtrigonal.	Una inyección (una 2a puede requerirse a los 3-4 meses).
Porcentaje de curación a 1 año	33%	95%	72%
Complicaciones potenciales	Náusea, vómito, rash, reacciones sistémicas adversas.	Obstrucción uréteral, hemorragia, disfunción vesical, reflujo contralateral.	Disuria y hematuria posoperatoria (transitoria 24-48 hr).
Ventajas	No invasiva. Reduce la incidencia del daño renal.	Alto porcentaje de éxito.	Buen índice de éxito. Biocompatible. No alergénico. Puede repetirse.
Desventajas	Persistencia del RVU que amerite cirugía. Resistencia bacteriana.	Invasivo, requiere anestesia general, hospitalización, riesgo de falla.	Requiere anestesia general. Riesgo de falla.

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol, RVU: Reflujo vesicoureteral, DxHA: Dextranómero/ácido hialurónico.

dronefrosis en 0.46%, y sólo la mitad requirió de algún tipo de intervención. El riesgo de recurrencia del reflujo fue de 10%, siendo menor para el teflón y mayor para el colágeno. En 6.8% de los pacientes se presentaron infecciones urinarias, siendo éstas cistitis en 6% y pielonefritis en 0.8%.

Concluyeron que la terapia endoscópica (con inyección subureteral) tiene un índice alto de éxito, con un riesgo de obstrucción menor comparado con la cirugía abierta; sin embargo, pueden requerirse múltiples tratamientos para lograr la curación del RVU.

Discusión

La primera y quizás la más importante consideración para el tratamiento del paciente pediátrico debe ser la “seguridad”. Las alternativas actuales del tratamiento del RVU en el paciente pediátrico se reducen actualmente a tres:

1. Profilaxis antibiótica.
2. Cirugía abierta.
3. Inyección endoscópica.

Las ventajas y desventajas de estas modalidades se describen en el *cuadro 3*.

De las sustancias inyectables, el deflux parece tener ciertas ventajas sobre el teflón y el macroplastique, ya que es una sustancia que se absorbe y elimina los riesgos potenciales de atrapamiento en los ganglios linfáticos y embolización a órganos distantes.^{21,25-28,50,51} Aunque este material se absorba a través de los años, el niño continúa creciendo, así como el túnel submucoso intravesical, pudiendo llegar a curarse del RVU sin necesidad de una segunda inyección.^{21,26}

El deflux es el único agente aprobado por la FDA en Norteamérica; sin embargo, el teflón (PTFE) es, hasta la fe-

cha, el material inyectable más confiable en la opinión de los médicos europeos pioneros de ésta técnica.^{9,20,49}

Un factor decisivo en la elección del tratamiento en el paciente pediátrico con RVU, es la elección de los padres. Capozza y cols.,⁵² en Italia, examinaron las preferencias de los padres en la elección de las diversas modalidades de tratamiento para el RVU. En 100 familias con niños con RVU grados III a V, los autores presentaron la información de las tres opciones de tratamiento (terapia antibiótica –profilaxis–, cirugía abierta e inyección endoscópica), y 80% escogieron la terapia endoscópica, 5% profilaxis antibiótica y sólo 2% optaron por la cirugía abierta.

La cirugía abierta ha permanecido como el estándar de oro para el tratamiento del RVU, con más de 95% de curación con un sólo procedimiento y una sola anestesia, comparado con 75% de éxito con el tratamiento endoscópico (inyección subureteral).^{11,17,51}

La mayoría de los padres optarán por evitar una cirugía en sus niños hasta donde sea posible, por lo que preferirán para grados I y II de RVU profilaxis antibiótica, ya que estos grados tienen un alto índice de resolución espontánea con el crecimiento. Para grados mayores de RVU IV y V y en el caso de duplicación uréteral y/o con uréteres ectópicos, la mejor opción es, quizás, el reimplante vesicoureteral con cirugía abierta. Para grado III, el tratamiento endoscópico es una opción atractiva.

No obstante, el tratamiento endoscópico está ganando cada vez más terreno y existen escenarios clínicos en los que puede ser de gran utilidad. Uno de estos escenarios son los pacientes con grados moderados de RVU I-III, que desarrollan infecciones a pesar de estar tomando profilaxis antibiótica (por resistencia bacteriana), o que presenten intolerancia al medicamento o bien que los padres no se lo suministren. En pacientes que han sido operados previamente o en pacientes con vejiga neurogénicas, el índice de éxito del tratamiento

endoscópico es similar al que se obtendría con una reintervención abierta.²¹ Otro escenario potencial sería para RVU en pacientes con trasplante renal, RVU e infecciones urinarias recurrentes.

Conclusión

El RVU representa uno de los factores de riesgo para el desarrollo de pielonefritis aguda en el paciente pediátrico. El tratamiento endoscópico con inyección subureteral de sustancias que incrementan el tejido, es una alternativa viable a la profilaxis antibiótica prolongada y a la cirugía abierta en el manejo de RVU en el paciente pediátrico.

El tratamiento endoscópico tiene como ventajas que es un procedimiento seguro y se lleva a cabo en 15 minutos, con buen índice de éxito y pocas complicaciones.

Referencias

- Bloom DA, Milen MT, Heinger JC. Claudius Galen: from a 20th century genitourinary perspective. *J Urol* 1999; 161(1): 12-9.
- Schultheiss D, Grunewald V, Jonas U. Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452-1519). *World J Urol* 1999; 17(3): 137-43.
- Sampson JA. Ascending renal infection; with special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. *Johns Hopkins Bull* 1903; 14: 334-52.
- Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol* 1952; 68(2): 457-69.
- Hutch JA, Bungle RG, Flocks RH. Vesico-ureteral reflux in children. *J Urol* 1955; 74(5): 607-20.
- Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesico-ureteral reflux. *J Urol* 1958; 79(6): 932-41.
- Cohen MH, Rotner MB. A new method to create a submucosal ureteral tunnel. *J Urol* 1969; 102(5): 567-8.
- Report of the International Reflux Study Committee. Medical *versus* surgical treatment of primary vesico-ureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67(3): 392-400.
- Chertin B, Puri P. Endoscopic management of vesico-ureteral reflux: does it stand the test of time? *Eur Urol* 2002; 42(6): 598-606.
- Smellie JM, Jodal U, Lax H, Mobius TT, Hirche H, Olbing H. Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch). Outcome at 10 years of severe vesico-ureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139(5): 656-63.
- Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric vesico-ureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesico-ureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157(5): 1846-51.
- Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesico-ureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000; 10(6): 579-85.
- Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesico-ureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD001532.
- Reddy PP, Evans MT, Hughes PA. Antimicrobial prophylaxis in children with vesico-ureteral reflux: a randomized prospective study of continuous therapy vs. intermittent therapy vs. surveillance. *Proceedings of AAP. Pediatrics Supplement*, 1997.
- Willemsen J, Nijman RJ. Vesico-ureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology* 2000; 55(6): 939-43.
- Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesico-ureteral reflux. *J Pediatr* 2000; 136(6): 754-9.
- Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, Kocvara R, Gerharz E. European Association of Urology. EAU guidelines on paediatric urology. *Eur Urol* 2001; 40(5): 589-99.
- Matouschek E. New concept for the treatment of vesico-ureteral reflux. Endoscopic application of teflon. *Arch Esp Urol* 1981; 34(5): 385-8.
- Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesico-ureteric reflux in the piglet by intra-vesical injection of teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6436): 5-7.
- O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesico-ureteric reflux by endoscopic injection of teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6436): 7-9.
- Aaronson IA. Does deflux alter the paradigm for the management of children with vesico-ureteral reflux? *Curr Urol Rep* 2005; 6(2): 152-6.
- Sugiyama T, Hanai T, Hashimoto K, Umekawa T, Kurita. Long-term outcome of the endoscopic correction of vesico-ureteric reflux: a comparison of injected substances. *BJU Int* 2004; 94(3): 381-3.
- Capozza N, Lais A, Nappo S, Caione P. The role of endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 2): 1626-8.
- Joyner BD, Atala A. Endoscopic substances for the treatment of vesico-ureteral reflux. *Urology* 1997; 50(4): 489-94.
- Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success. *Urology* 2005; 65(3): 564-7.
- Schlusler R. Cystoscopic correction of reflux. *Curr Urol Rep* 2004; 5(2): 127-31.
- Kirsch AJ, Pérez-Brayfield MR, Scherz HC. Minimally invasive treatment of vesico-ureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's Hospitals of Atlanta experience. *J Urol* 2003; 170(1): 211-5.
- Pérez-Brayfield M, Kirsch AJ, Hensle TW, Koyle MA, Furness P, Scherz HC. Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesico-ureteral reflux. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 2): 1614-6.
- Russinko PJ, Leslie D, Tackett MD. Endoscopic correction of reflux. *Atlas Urol Clin* 2004; 12: 55-63.
- Austin JC, Cooper CS. Vesico-ureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3): 543-57.
- Chertin B, De Caluwe D, Puri P. Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesico-ureteral reflux in children with subureteral injection of polytetrafluoroethylene. *J Urol* 2003; 169(5): 1847-9.
- Becmeur F, Geiss S, Laustriat S. History of teflon. *Eur Urol* 1980; 17: 299-331.
- Malizia AA Jr, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC Jr, Dewanjee MK, Utz WJ. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytetrafluoroethylene (Teflon). *JAMA* 1984; 251(24): 3277-81.
- Miyakita H, Puri P. Particles found in lung and brain following subureteral injection of polytetrafluoroethylene paste are not teflon particles. *J Urol* 1994; 152(2 Pt 2): 636-40.
- Mittleman RE, Marraccini JV. Pulmonary teflon granulomas following periureteral teflon injection for urinary incontinence. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107(11): 611-2.
- Claes H, Stroobants D, Van Merges J, Verbeken E, Knockaert D, Baert L. Pulmonary migration following periureteral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. *J Urol* 1989; 142(3): 821-2.
- Frey P, Berger D, Jenny P, Herzog B. Subureteral collagen injection for the endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. Follow-up study of 97 treated ureters and histological analysis of collagen implants. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 2): 718-23.
- Frankenschmidt A, Katzenwadel A, Zimmerhackl LB, Sommerkamp H. Endoscopic treatment of reflux by subureteric collagen injection: critical review of 5 years' experience. *J Endourol* 1997; 11(5): 343-8.
- Haferkamp A, Contractor H, Mohring K, Staehler G, Dorsan J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesico-ureteral reflux in long term follow-up. *Urology* 2000; 55: 759-63.
- Herz D, Hafez A, Bagli D, Capolicchio G, McLorie G, Houry A. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treat-

ment of vesico-ureteral reflux in children: a North American clinical report. *J Urol* 2001; 166(5): 1880-6.

41. Schulman CC. Use of particulate silicone microimplants for the endoscopic correction of vesico-ureteric reflux in children. *Dialog Pediatr Urol* 1994; 17: 11.

42. Dodat H, Valmalle AF, Weidmann JD, Collet F, Pelizzo G, Dubois R. Endoscopic treatment of vesico-renal reflux in children. Five-year assessment of the use of Macroplastique. *Prog Urol* 1998; 8(6): 1001-6.

43. Van Capelle JW, de Haan T, El Sayed W, Azmy A. The long-term outcome of the endoscopic sub-ureteric implantation of poly-dimethylsiloxane for treating vesico-ureteric reflux in children: a retrospective analysis of the first 195 consecutive patients in two European Centers. *BJU Int* 2004; 94(9): 1348-51.

44. Landa S, Hernández G, Meneses JH, Villatoro JM, Hernández C. Aplicación endoscópica subureteral de polidimetilsiloxano (macroplástico) en el manejo del reflujo vesicoureteral. *Rev Mex Urol* 2005; 65(2): 97-101.

45. Diamond DA, Caldamone AA. Endoscopic correction of vesico-ureteral reflux in children using autologous chondrocytes: preliminary results. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 2): 1185-8.

46. Mevirach R, Rabinowitz R, Beck C. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux with Coaptite: the first 50 patients. Presented at the American Urology Association Meeting, Orlando, FL, 2002.

47. Bos SD, Ypma AF, Timmermans CJ. Sub-ureteric urocol injection in the treatment of vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1995; 76(2): 275-6.

48. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term follow-up of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesico-ureteral reflux. *J Urol* 2001; 166(5): 1887-92.

49. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux: 11 to 17 years of follow-up. *J Urol* 2002; 167(3): 1443-5.

50. Kirsch AJ, Scherz HC. Hydrodistention implantation technique (HIT). A novel endoscopic treatment for VUR in children and adults. *Contemporary Urology* 2005: 24-34.

51. Elder JS, Diaz M, Calmadone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesico-ureteral reflux: a meta-analysis. Presented at the National Conference and Exhibition, American Academy of Pediatrics, San Francisco, Ca, 2004.

52. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int* 2003; 92(3): 285-8.

53. Shulman CC, Avni EF, Velez de Pombo P. Ten years follow-up of endoscopic injection of teflon for reflux treatment. Presented at 25th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Singapore, 2000.