

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Estudio sobre la recidiva del reflujo vesico-ureteral resuelto
mediante tratamiento endoscópico.
Efectividad del tratamiento endoscópico del reflujo vesico-
ureteral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara Fuentes Carretero

Directores

Andrés Gómez Fraile
Alfredo Rodríguez Antolín

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**ESTUDIO SOBRE LA RECIDIVA DEL REFLUJO VESICO-
URETERAL RESUELTO MEDIANTE TRATAMIENTO
ENDOSCÓPICO.
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL
REFLUJO VESICO-URETERAL**

Sara Fuentes Carretero

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



ESTUDIO SOBRE LA RECIDIVA DEL REFLUJO VESICO-URETERAL RESUELTO

MEDIANTE TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO.

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL REFLUJO VESICO-
URETERAL**

Sara Fuentes Carretero

Directores:

Andrés Gómez Fraile

Alfredo Rodríguez Antolín

MADRID, 2015

Dedicada a mi familia, mi super-equipo, por su paciencia y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Gómez Fraile y al Dr. Rodríguez Antolín, mis directores de tesis, que me han acompañado y guiado en todo momento.

Al equipo de investigación I + 12 del Hospital Universitario 12 de Octubre, en concreto al Dr. Gómez de la Cámara y al Dr. Martínez Ávila y al Dr. Cruz y a David, por su paciencia y su inestimable ayuda a la hora de plantear y concretar este proyecto.

Al Dr. Arias y a la Dra. Aller, por guiarme en los primeros pasos y enseñarme todo lo que sé sobre investigación y cirugía experimental, aunque finalmente esta tesis haya seguido otros caminos.

A la Sección de Urología Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre, Dr. Aransay, Dr. López y Dr. Cabezalí, por su apoyo incondicional, junto con Mercedes, Bárbara y Oliva.

A todo el equipo de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre, especialmente Victoria, por su ayuda incondicional y a mis Rs pequeñas, por haber sido el mejor equipo de resis que una R mayor pueda soñar.

Al equipo de Archivo del Hospital Universitario 12 de Octubre por su amabilidad y su disponibilidad.



ÍNDICE

	Pag.
ABREVIATURAS	13

RESUMEN

1. Español	15
2. Inglés	20

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades	
1.1 Concepto de reflujo vesico ureteral (RVU)	25
1.2 Apuntes históricos	25
1.3 Embriología	26
1.4 Consideraciones anatómicas y funcionales	26
1.5 Fisiopatología del RVU primario	28
1.6 Historia natural	30
2. Importancia del problema	
2.1 Demografía del RVU	30
2.2 Infección del tracto urinario asociada a RVU	30
2.3 Cicatrices renales	31
2.4 Nefropatía por reflujo	32
2.5 Disfunción del tracto urinario inferior	35
3. Diagnóstico y clasificación.	
3.1 Estudios cistográficos	36
3.2 Otros estudios	38

	Pag.
3.3 Diagnóstico de cicatrices renales y nefropatía por reflujo	38
3.4 Valoración de la función renal	39
3.5 Valoración de la función vesical	39
4. Tratamiento.	
4.1 Tratamiento conservador u observacional	41
4.2 Tratamiento médico. Profilaxis antibiótica	41
4.3 Tratamiento quirúrgico.....	42
4.3.1 Cirugía abierta de reimplante ureteral	43
4.3.1.1 Técnicas intravesicales	43
4.3.1.2 Técnicas extravesicales	43
4.3.1.3 Técnicas combinadas	44
4.3.2 Cirugía mínimamente invasiva	44
4.3.3 Tratamiento endoscópico	45
5. Controles y seguimiento	48
6. Recidiva del RVU resuelto mediante tratamiento endoscópico	49

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis.....	51
2. Objetivo principal	51
3. Objetivos secundarios	51

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de diseño de estudio	53
2. Población de estudio.	

	Pag.
3.1 Población incluida para dar respuesta al objetivo principal.	
3.1.1 Criterios de inclusión	53
3.1.2 Criterios de exclusión	53
3.2 Población incluida para dar respuesta a los objetivos secundarios.	
3.2.1 Criterios de inclusión	54
3.2.2 Criterios de exclusión	55
3. Recogida de datos	55
4. Variables	
4.1. Variables por paciente.....	56
4.2. Variables por unidad ureteral.....	57
5. Descripción de la intervención	61
6. Descripción del seguimiento de los pacientes	64
7. Entrada y gestión informática de los datos. Estudio estadístico	65

RESULTADOS

1. Respuesta al objetivo principal	
1.1 Características de los pacientes y las unidades ureterales	67
1.2 Datos descriptivos de la recidiva	70
1.3 Relación entre la recidiva y el material utilizado	72
1.4 Relación entre la recidiva y el resto de variables analizadas ...	72
2. Respuesta a los objetivos secundarios.	
2.1 Características de los pacientes y las unidades ureterales	78
2.2 Efectividad global del tratamiento endoscópico	81

	Pag.
2.3 Efectividad del tratamiento endoscópico según el material utilizado	81
2.4 Relación entre la efectividad del tratamiento y el resto de las variables analizadas	82
DISCUSIÓN	
<hr/>	
1º Parte. Recidiva del RVU.....	87
1. Recidiva en función del material utilizado	88
2. Relación entre recidiva y el resto de variables analizadas	94
3. Seguimiento y evolución del RVU recidivado	99
4. Manejo de la recidiva del RVU	100
5. Implicaciones de la recidiva del RVU	102
2º Parte. Efectividad del tratamiento endoscópico del RVU.....	105
1. Efectividad del tratamiento endoscópico en función del material Utilizado	106
2. Efectividad según el resto de variables analizadas	107
CONCLUSIONES	113
<hr/>	
BIBLIOGRAFÍA	115
<hr/>	

ABREVIATURAS

CID	Cistografía isotópica directa
CII	Cistografía isotópica indirecta
CO ₂	Dióxido de carbono
CUMS	Cistouretrografía miccional seriada
DCHO	Derecho
DMSA	Tecnecio 99m ácido dimercaptosuccinico
Dx/HA	Dextranómero/ácido hialurónico copolímero (Deflux®)
EC	Eco-costografía
ECO	Ecografía
FDA	Food and Drug Administration
FRD	Función renal diferencial
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IRC	Insuficiencia renal crónica
IRSG	International Reflux Study Group
IRT	Insuficiencia renal terminal
ITU	Infección del tracto urinario
IZQ	Izquierdo
MP	Polidimetilsiloxano (Macroplastique®)
NR	Nefropatía por reflujo
OR	Odds Ratio
PTFE	Politetrafluoroetileno (Teflon®)
RVU	Reflujo vesico-ureteral
TUI	Tracto urinario inferior
UPU	Unión piel-ureteral
UUV	Unión uretero-vesical



RESUMEN

Introducción

El reflujo vesico-ureteral (RVU) se define como el paso retrógrado de orina desde la vejiga hacia el tracto urinario superior. Se calcula una incidencia del 1 % en el recién nacido. La importancia del RVU radica en su relación con la infección del tracto urinario (ITU) y el daño parenquimatoso renal permanente, secundario a ITU o presente al nacimiento (nefropatía por reflujo, NR), con la posibilidad de afectación de la función renal, que, en casos de bilateralidad, puede desembocar en insuficiencia renal crónica y terminal (IRC e IRT).

La evolución del RVU es hacia la resolución espontánea en muchos casos.

Dependiendo de las características de cada paciente, se puede optar por un tratamiento observacional, médico, o una intervención quirúrgica. Desde los años 80, el tratamiento endoscópico del RVU se presenta como una primera línea terapéutica en pacientes que precisan intervención quirúrgica, cuando es posible, con unos excelentes resultados. No obstante, queda aún por esclarecer el material ideal con el que realizar el procedimiento. En controles evolutivos, se ha descubierto que algunos de estos pacientes vuelven a presentar recurrencia del RVU tras su curación. Las características de esta recidiva y los factores asociados a la misma están aún por investigar.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es probar la hipótesis de que el material utilizado en el tratamiento endoscópico del RVU influye sobre la recurrencia, en los pacientes en los que el RVU se resolvió tras la intervención. Asimismo, se pretende identificar otros factores que puedan estar relacionados con la aparición de recidiva.

El objetivo secundario, es analizar la efectividad del tratamiento endoscópico del RVU en nuestra serie y relacionarlo, fundamentalmente, con los materiales utilizados, así como con otros factores dependientes del paciente y de las características de su RVU.

Material y métodos

Para la consecución de los objetivos se han diseñado dos estudios diferenciados. La primera parte es un estudio analítico retrospectivo tipo caso-control. La población incluida son, pacientes afectados de RVU, con indicación quirúrgica, que se sometieron a tratamiento endoscópico entre los años 1989 y 2008 en el Hospital 12 de Octubre, en los que el RVU se resolvió y que mantuvieron un seguimiento de al menos 3 años. Se han excluido pacientes con RVU secundarios o que han sido sometidos a intervenciones con distintos materiales en su evolución. Esta parte del estudio consta de 395 unidades ureterales correspondientes a 264 pacientes.

La segunda parte del trabajo corresponde a un estudio analítico retrospectivo tipo caso-control. En el mismo, se han incluido todos los pacientes, independientemente del resultado de la intervención, que han mantenido el seguimiento durante al menos 2 años. Los criterios de exclusión fueron los mismos. Esta parte del estudio consta de 463 unidades ureterales correspondientes a 296 pacientes.

Las variables analizadas son relativas al paciente (datos demográficos, datos sobre la presencia de disfunción del tracto urinario inferior, TUI), relativas al RVU (grado, lateralidad, diagnóstico, clínica, estado inicial morfológico y funcional), y relativos a la intervención (indicación, material utilizado, número de intervenciones y evolución posterior). El tratamiento quirúrgico se realiza en régimen ambulatorio (hospitalización de día). Bajo anestesia general, se procede a realizar la cistoscopia y la inyección del material. Se han utilizado tres materiales diferentes, politetrafluoroetileno (PTFE),

polidimetilsiloxano (MP) y dextranómero/ácido hialurónico (Dx/HA). En los dos primeros casos la inyección se realiza mediante aguja acoplada a pistola de presión. Los pacientes siguen controles periódicos posteriormente en Consultas Externas, con prueba cistográfica a las 12 semanas de la intervención y al año de la misma, salvo incidencias. Los datos recogidos se han analizado a fin de detectar asociación y tipo de la misma para cada variable. Se considera significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En la primera parte del trabajo se identificaron 77 unidades ureterales con recidiva de las 395 incluidas, que corresponden a un 19,5% del total. Por materiales, la incidencia fue del 12,2% en el caso del PTFE, 20,2% en el caso del MP y 29,7% en el caso del Dx/HA, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, tanto en la asociación como en la regresión logística. También se encontró relación estadísticamente significativa entre la aparición de recidiva y la edad en el momento del tratamiento, (mayor incidencia de recurrencia en pacientes tratados antes del año de vida) y el grado de RVU (a mayor grado de RVU, mas recidiva). La presencia de clínica de disfunción miccional se asocia, asimismo, a una mayor incidencia de recurrencia de manera significativa. La presencia de alteración en la función renal al diagnóstico presentó una OR significativa en relación a la recidiva.

En la segunda parte del trabajo, la efectividad global del tratamiento endoscópico fue del 90,7%. Por materiales, con el PTFE se encontró una tasa de éxito del 96,1%, con el MP del 90% y con el Dx/HA del 84,7%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto en la asociación como en la regresión logística. Se encontró, asimismo una menor efectividad significativa en los casos tratados con menos de 3 años y en sistemas dúplex. No hubo diferencias significativas en el resto de variables

analizadas. En cuanto al grado de RVU, aparecía un leve descenso en la efectividad a medida que aumentaba el grado pero sin llegar a la significación estadística.

Discusión

La recidiva del RVU resuelto tras tratamiento endoscópico es un evento poco estudiado. El material utilizado tiene una clara influencia sobre la recurrencia del RVU según los datos presentados. La diferencia fundamental entre los tres materiales, que podría explicar este hecho, es que el PTFE, que presenta una menor incidencia de recidiva, es irreabsorbible. Otros factores que influyen en la aparición de recidiva son el grado de RVU y la edad en el momento del tratamiento. La literatura recoge una menor efectividad del tratamiento endoscópico cuanto mayor es el grado de RVU. Una mayor alteración y distorsión de la morfología de la unión uretero vesical (UUV) presente en grados altos de RVU podría explicar, no solo la mayor dificultad para curar estos RVU, sino también una mayor predisposición a la malposición o migración del habón que justificaría la aparición de recidiva. El tratamiento del RVU en menores de un año es poco frecuente. Realizar el tratamiento endoscópico en niños tan pequeños supone un reto técnico y el crecimiento posterior puede explicar que la UUV se modifique de tal manera que sea más probable que el habón y la reacción inflamatoria subyacente pierdan efectividad como mecanismo antirreflujo.

En cuanto a la efectividad del tratamiento, los resultados iniciales son significativamente mejores con PTFE, con una tasa de éxito del 96,1%. La diferencia entre la biocompatibilidad de materiales podría explicar en parte estos resultados, ya que la curación del RVU se constata mediante estudio cistográfico a las 12 semanas de la intervención, que es el tiempo aproximado que tarda en reabsorberse el ácido hialurónico del Dx/HA, quedando las partículas de dextranómero. Las diferencias en

cuanto a la aplicación de los productos podrían explicar parte de estos resultados, si asumimos que, ya que el PTFE y el MP requieren una pistola de presión para su aplicación, ésta podría ser más precisa. No obstante, es más difícil la realización de la técnica, lo que pone en duda esta teoría. La presencia de sistemas dúplex se asocia a una menor efectividad, probablemente por la peculiar morfología de estas UUV que hacen más compleja la inyección. En nuestra serie, los resultados obtenidos en todos los grados de RVU son muy satisfactorios, fundamentalmente influenciados por las altas tasas de resolución con el PTFE.

Conclusiones

La incidencia global de recidiva del RVU resuelto mediante tratamiento endoscópico es de 19,5%. Existen diferencias significativas entre los distintos materiales analizados, siendo menor la incidencia de recurrencia en el caso de PTFE. El tratamiento en menores de un año, el mayor grado de RVU y la presencia de disfunción del TUI se asocian también con una mayor probabilidad de recidiva.

La efectividad del tratamiento endoscópico en la presente serie es del 90,7%. Es significativamente mayor con el material PTFE. La efectividad disminuye de manera significativa al tratar pacientes menores de tres años y sistemas dúplex.

El tratamiento endoscópico del RVU presenta unos excelentes resultados de efectividad a pesar de la aparición de recurrencia a largo plazo. Sería necesario seguir investigando en la búsqueda de un material que aúne los resultados del PTFE y la seguridad del Dx/HA.

SUMMARY

Introduction

Vesicoureteral reflux (VUR) is the term for abnormal flow of urine from the bladder into the upper urinary tract. Incidence of VUR is estimated to be up to 1% in newborns. The importance of VUR relies on its association with urinary tract infection (UTI) and permanent renal damage (reflux nephropathy, RN), with the possibility of impaired renal function which, if affecting both kidneys, might progress to chronic kidney disease and end stage renal disease (CKD and ESRD).

VUR evolves towards spontaneous resolution in many cases. Observational, medical, or surgical management may be chosen, depending on the characteristics of each patient. Since the 80s, endoscopic treatment of VUR is presented as a first-line therapy in patients requiring surgery, when possible, with excellent outcomes. However, the perfect bulking substance for the procedure is still to be found. Over the last years, there has been some patients whose VUR was healed after endoscopic intervention, that presented with UTI, and VUR was found to have reappeared in many of them. The actual incidence of recurrence, and the factors that might be associated with it, are still to be investigated.

Aim

The main objective of this study is to test the hypothesis that the bulking substance used in the endoscopic treatment of VUR influences recurrence rate in patients in whom VUR resolved after the intervention. It also seeks to identify other factors that may be related to the occurrence of relapse.

The secondary objective is to analyse the effectiveness of endoscopic treatment of VUR in our series, mainly relating to the substances used, as well as analyse other factors that might influence the results.

Material and methods

We have designed two different studies. The first part is a retrospective, analytical, case-control study. The study population includes patients that underwent endoscopic treatment of VUR, between 1989 and 2008, in the Hospital 12 de Octubre, in which VUR was resolved, with a follow-up of at least 3 years. Patients with secondary VUR, or in which different bulking agents were applied, were excluded. This part of the study consists of 395 ureteral units corresponding to 264 patients who meet the above criteria.

The second part of the research is also a retrospective, analytical, case-control study. Study population includes all patients, regardless of the outcome of the intervention, with a follow-up of at least two years. Exclusion criteria were the same. This part of the study consists of 463 ureteral units corresponding to 296 patients.

The variables evaluated are those related to the patient (demographic data, data on voiding dysfunction VD), concerning the VUR (grade, side, diagnosis, clinical, morphological and functional status), and related to the intervention (bulking substance used, number of procedures required and late outcome). Cystoscopy is performed under general anaesthesia, the bulking substance is injected after exploration of the bladder. The patient is dismissed some hours later. Three substances have been evaluated: politetrafluoroetilene (PTFE), polydimethylsiloxane (MP) and dextranomer / hyaluronic acid (Dx/HA). Pression syringe is used with the first two of them. Patients continue regular follow up in our outpatient clinic. We perform a

cystographic study 12 weeks after surgery and a year later, unless there is any complication.

The collected data were analysed in order to find association and type for each variable. A value of $p < 0.05$ is considered statistically significant.

Results

In the first part of the paper, we have identified a total of 77 recurrences out of the 395 ureteral units included, corresponding to 19.5% of the total. Depending on the bulking substance, the incidence was 12.2% with PTFE, 20.2% when MP was used and 29.7% for the Dx/HA group. These differences are statistically significant, regarding association and logistic regression. In addition, there was also found a statistically significant relationship between the occurrence of relapse and the age at treatment (higher incidence of recurrence in patients treated before one year of age) and the degree of reflux (the greater the grade of VUR, the higher the incidence of relapse). The presence of symptoms of voiding dysfunction was also significantly associated to a higher incidence of recurrence. Impaired renal function at diagnosis presents significant OR in relation to relapse.

In the second part of the work, the overall effectiveness of endoscopic treatment was 90.7%. According to the different bulking substances used, PTFE presents a success rate of 96.1%, MP has a 90% and Dx/HA has an 84.7%. These differences found are statistically significant. He found also a significantly lower effectiveness in patients treated at less than three years of age and in the case of duplex systems. No significant differences were found in the rest of the variables analysed. Regarding the degree of VUR, a slight decrease in effectiveness shows as the grade of VUR increases but without statistical significance.

Discussion

The recurrence of VUR after endoscopic treatment is an event scarcely studied. The bulking substance has a clear influence on the recurrence of VUR according to our data. The fundamental difference between materials that may explain this fact is that the PTFE, which is the material presenting a lower incidence of relapse, is nonabsorbable. Other factors that influence the occurrence of relapse are the degree of VUR and the age at the time of treatment. According to current literature, the effectiveness of endoscopic treatment decreases as the grade of VUR increases. A more anatomical distortion in vesico-ureteral junction (VUJ) in high grades of reflux could not only explain the lower effectiveness of the procedure but as well the higher occurrence of relapse due to malposition or migration of the bulking substance injected. The treatment of VUR in patients less than one year of age is rare. Performing endoscopic treatment in very young children means a technical challenge and the subsequent growth could explain that the modification of the VUJ and the underlying inflammatory reaction would lose effectiveness as antireflux mechanism with time. As for the effectiveness of treatment, initial results are significantly better with PTFE, with a success rate of 96.1%. The difference between the biocompatibility of the different materials analysed may partially explain these results, as the healing of VUR is confirmed by cystographic study at 12 weeks from intervention, which is the approximate time that it takes for hyaluronic acid particles to be reabsorbed. The differences in the application of the products could explain some of these results, as PTFE and MP require high pressure for application, which could justify a higher accuracy in the technique. However they are also more difficult to apply which makes this theory less probable to be right.

The presence of duplex systems is associated with a lower effectiveness, probably due to the peculiar morphology of these VUJ that makes injection more difficult. In our series, the results in all grades of VUR are very satisfactory, mainly influenced by the high rates of resolution with PTFE.

Conclusions

The overall incidence of recurrence of VUR previously resolved by endoscopic treatment is 19.5%. Significant differences exist between the different bulking substances used, with the lowest incidence of recurrence in cases treated with PTFE. Performing the procedure in patients under one year of age, high degree of VUR and the presence of voiding dysfunction are also associated with a higher likelihood of relapse.

The effectiveness of endoscopic treatment in our series was 90.7%. Is significantly higher with PTFE. The effectiveness decreases significantly in patients treated before three years of age and in duplex systems.

The endoscopic treatment of VUR has excellent effectiveness results despite the emergence of long-term recurrence. It would be necessary to investigate on finding a bulking substance that combine the results of PTFE and the safety of Dx/HA.

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades

1.1 Concepto de reflujo vesicoureteral

Se define el reflujo vesicoureteral (RVU) como el paso retrogrado de orina desde la vejiga urinaria hacia el tracto urinario superior.

Puede ser primario, debido a una alteración en la unión uretero-vesical (UUV) o secundario, debido a un incremento patológico de la presión intravesical, bien por obstrucción en el tracto urinario inferior, o por disfunción del mismo^{1,2}.

1.2 Apuntes históricos

Galeno y posteriormente Leonardo Da Vinci fueron los primeros en plantear la importancia de la UUV para el correcto flujo de orina desde el riñón hacia la vejiga urinaria³. No obstante, clásicamente se pensaba que el RVU era fisiológico, ya que estaba presente en numerosos animales⁴. En 1898, Young⁵ publicó sus experimentos sobre cadáveres, en los que no pudo demostrar la existencia del mismo, planteando que no fuera fisiológico en el humano. En 1903, Sampson⁶ planteó una posible asociación entre el reflujo y las infecciones del tracto urinario superior y posteriormente, en 1952, Hutch⁷ confirma una relación causal con la pielonefritis crónica en pacientes parapléjicos, cambiando radicalmente el concepto que se tenía hasta la fecha. En 1959, Hodson⁸ encontró que el reflujo era más frecuente en niños con infecciones urinarias y presencia de cicatrices renales.

Numerosos estudios experimentales posteriores demostraron cómo la alteración de las estructuras anatómicas trigonales y de la UUV daban lugar a reflujo vesicoureteral

no presente previamente, como los de Jeffs et al⁹ en 1962, Tanagho et al¹⁰ en 1965 y los de Ransley y Risdon¹¹ en 1974.

El tratamiento quirúrgico del reflujo comenzó a desarrollarse ya en la segunda mitad del siglo XX. Hutch⁷ es el primero en describir su técnica en 1952 y posteriormente Politano y Leadbetter¹², Paquin¹³, Grégoir¹⁴ y Cohen¹⁵ en 1958, 1959, 1964 y 1977 respectivamente, siendo las técnicas más utilizadas a día de hoy. No fue hasta la década de los 80 que aparece por primera vez el tratamiento endoscópico del reflujo gracias a los estudios de Matouschek¹⁶ en 1981 y posteriormente de Puri y O'Donnell^{17,18}. Ya en los años 90 comienzan a aparecer los primeros trabajos sobre la aplicación de la cirugía mínimamente invasiva, en continua evolución a día de hoy¹⁹.

1.3 Embriología

El sistema genitourinario se forma durante la vida embrionaria a partir de la 3ª semana de gestación.

La vejiga urinaria tiene su origen en la región craneal del seno urogenital que se continúa con el alantoides. El uréter se origina a partir de un brote del conducto mesonéfrico. La porción de estos conductos mesonéfricos, distal al origen de la yema ureteral, se absorbe dentro del seno urogenital entre la 4ª y la 5ª semana de gestación, dando lugar al trígono. El orificio de la yema ureteral queda entonces incluido en la vejiga primigenia. Con el crecimiento de la vejiga y el ascenso renal entre la 6ª y 9ª semana de gestación, el orificio ureteral migra craneal y lateralmente quedando su inserción definitiva oblicua en la pared vesical^{20,21}.

1.4 Consideraciones anatómicas y funcionales

La UUV tiene una serie de características anatómicas y funcionales que le confieren un papel fundamental en la fisiopatología del reflujo vesicoureteral.

El uréter distal se divide en tres segmentos, a saber, uréter yuxtavesical, intramural y submucoso.

El uréter yuxtavesical al igual que el uréter proximal presenta dos capas musculares, externa longitudinal e interna circular, esta última responsable de las ondas peristálticas ureterales. Sólo las fibras longitudinales se continúan con el uréter intramural, no las circulares. Se prolongan más allá del orificio ureteral abriéndose en abanico, formando la capa superficial del trígono y extendiéndose hacia la uretra para formar el músculo de Bell que sirve de anclaje a la UUV. También se extienden hacia el meato contralateral formando el músculo interureteral de Mercier. En el uréter intramural aparece asimismo una capa fibromuscular procedente del detrusor llamada vaina de Waldeyer, que se prolonga también más allá del meato ureteral incluyéndose en el trígono vesical. El trígono consta de tres capas musculares por tanto, la superficial constituida por fibras de origen ureteral, la media, por las fibras de la capa de Waldeyer y la profunda de origen puramente vesical. El meato ureteral en condiciones normales está sometido a la acción de estas fibras musculares por lo que experimenta cierto grado de movimiento, desplazándose hacia arriba al final de la eyección de orina y hacia abajo durante la micción^{21,22,23}.

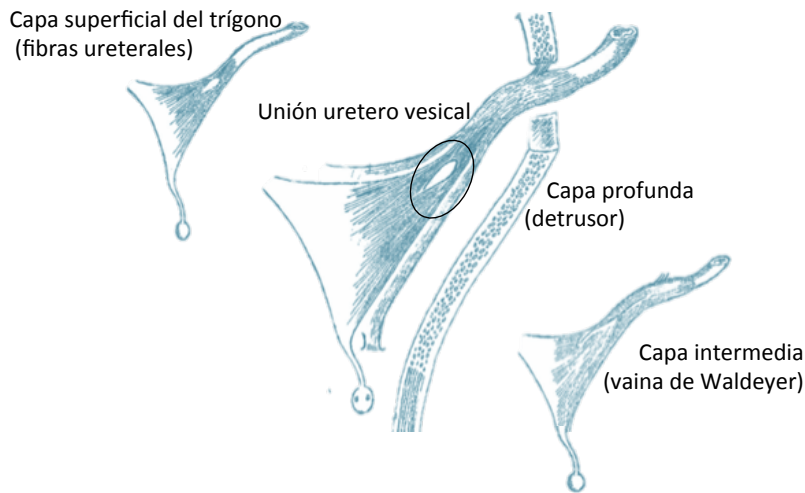


Figura 1. Anatomía de la UVU y el trigono

1.5 Fisiopatología del RVU primario

El RVU se define, como referíamos al inicio de la introducción, como el paso retrógrado de orina desde la vejiga hacia el tracto urinario superior. Su etiología es multifactorial y muchos de los determinantes de su aparición o su evolución están aún por esclarecer. Los mecanismos anatómicos y fisiológicos implicados en el RVU primario son múltiples. Anatómicamente la competencia de la UVU depende de las estructuras definidas en el apartado anterior. Cuatro son los mecanismos antirreflujo fundamentales, anatómicos y fisiológicos, definidos clásicamente. En primer lugar, la oblicuidad del trayecto intravesical del uréter que dificulta el ascenso de orina per se. En segundo lugar, la relación entre la longitud de este trayecto y el diámetro del uréter. En tercer lugar, la compresión del uréter submucoso que tiene lugar a medida que la vejiga se distiende, actuando como mecanismo de cierre. En cuarto lugar e igualmente importante la contracción coordinada de la musculatura uretero-trigonal. La disposición anatómica de las fibras musculares ya descrita, permite que durante la eyección de orina el trayecto del ureter yuxtavesical se acorte facilitando la salida de la misma y que

durante la micción se alargue obstaculizando su ascenso. Una alteración anatómica o funcional de estos mecanismos puede explicar el RVU primario^{24,25,26}.

Asimismo, algunos autores afirman que la apariencia del meato ureteral identificada durante la cistoscopia, influye en la posibilidad de que la UUV sea refluyente. Lyon et al²⁷ describen cuatro tipos de meatos, a saber, en cono, que serían los normales, en estadio, en herradura y en agujero de golf. Observaron RVU en el 4% de los orificios normales, en el 28% en los de forma de estadio, en el 83% en los de herradura y en el 100% de los de agujero de golf.

Además de estos mecanismos descritos clásicamente, se han publicado varios estudios sobre los cambios a nivel anatomo-patológico en las UUV extirpadas en las cirugías de reimplante ureteral, que describen alteraciones en el número y la organización de las fibras musculares en los uréteres refluyentes y otros cambios en el tejido intersticial, aunque es difícil saber si estos cambios son primarios o secundarios^{28,29}.

El RVU primario presenta una fuerte predisposición genética. Se ha evidenciado una incidencia de RVU en hermanos de pacientes, de cerca del 40%, mayoritariamente asintomáticos. Los hijos de padres afectados de reflujo tienen una probabilidad de padecerlo, en mayor o menor grado, de cerca del 35% y la incidencia entre gemelos monozigóticos, estando afectado uno de ellos, puede llegar al 80%. Se cree que los genes implicados pueden ser aquellos que participan en la formación del uréter, postulando que la longitud del uréter intravesical está determinada genéticamente. No obstante, el tipo de herencia y los genes en concreto implicados aún están por esclarecer^{30,31,32,33,34}.

1.6 Historia natural

La evolución natural de esta condición en la mayor parte de los pacientes es la resolución espontánea. Los estudios demuestran una tasa de resolución de aproximadamente 50% en los dos primeros años. Es más probable esta resolución espontánea en pacientes diagnosticados en el primer año de vida, aquellos con menor grado de reflujo y aquellos con afectación unilateral. Se calcula que en casos de bajo grado de RVU la resolución espontánea puede llegar al 80% en los primeros 5 años de vida. Estos datos junto con las implicaciones fisiopatológicas que se asocian al reflujo y la potencial gravedad de las mismas serán determinantes a la hora de decidir el manejo de cada paciente^{35,36}.

2. **Importancia del problema**

2.1 Demografía del RVU

La incidencia real del RVU es difícil de estimar ya que puede ser asintomático y resolverse espontáneamente sin haber dado ninguna clínica, pero se calcula que globalmente puede llegar al 1% de todos los recién nacidos³⁷. Entre varones diagnosticados de dilatación pieloureteral en periodo perinatal, esta incidencia puede llegar al 15 % y en niños y niñas con infección del tracto urinario (ITU) se calcula entre el 29 y el 50%. Globalmente la incidencia en niñas es superior, excepto en el subgrupo de diagnóstico de hidronefrosis prenatal, donde predomina en niños. Entre las distintas razas, existe una predominancia en niños caucasianos^{38,39}.

2.2 Infección del tracto urinario asociada a RVU

Una de las principales implicaciones de la presencia de RVU es su relación con la infección del tracto urinario superior. El sistema urinario es estéril y sólo puntualmente gérmenes procedentes del tracto digestivo o zona perineal ascienden hasta la vejiga.

Los mecanismos de defensa de la misma permiten el lavado de estos gérmenes sin que causen sintomatología. No obstante, en ocasiones la orina se puede colonizar por distintos motivos, lo que unido a la malfunción de la UUV predispone a la aparición de ITU superior^{2,40,41}.

El RVU se encuentra en un 30-40% de niños y niñas menores de 2 años con ITU y en un 20-25% de niñas en edad escolar con ITU recurrente⁴².

Además, los niños con grados mayores de RVU (III-V) asocian una mayor probabilidad de desarrollar bacteriemia en el contexto de la ITU⁴⁰.

La afectación del tracto urinario superior en forma de pielonefritis se produce entre un 40 y 70% de ITU febriles en niños menores de 2 años. Entre un 6 y un 15% de estos pacientes desarrollarán en el futuro cicatrices renales tras el primer episodio de ITU febril, siendo excepcional su formación en pacientes mayores de 4 años⁴³.

La asociación de RVU e ITU por tanto supone una mayor probabilidad de afectación del tracto urinario superior, de manifestaciones más graves de la enfermedad y de una posible repercusión en la función renal a largo plazo⁴⁴.

2.3 Cicatrices renales

Las cicatrices renales se definen como áreas de daño parenquimatoso renal irreversible, detectadas en forma de hipocaptación en la gammagrafía renal con Tecnecio 99m ácido dimercaptosuccinico, 99m Tc DMSA, en adelante DMSA⁴⁵.

Estas cicatrices se producen a consecuencia de una reacción inflamatoria e inmunológica que tiene lugar bien por una ITU superior, o en el contexto del RVU de alto grado o intrarrenal, por anomalías funcionales del vaciamiento vesical, obstrucción funcional del tracto urinario superior, o bien por anomalías del desarrollo

intrauterino del parénquima renal. Aproximadamente un 97% de los niños que presentan cicatrices renales tienen también RVU^{46,47,48}.

Las cicatrices que se originan en periodo prenatal se producen en ausencia de ITU. Inicialmente, se postulaba que la presencia de RVU de alto grado durante el desarrollo del parénquima renal, se comporta como una obstrucción funcional y provocaba una alteración en el mismo⁴⁹. En la actualidad se considera que pueden ser secundarias a una anomalía del desarrollo independiente del RVU, en la yema ureteral o en el metanefros que conducen a una hipoplasia o displasia renal⁵⁰.

En el periodo postnatal las cicatrices son secundarias principalmente a ITU superiores y su desarrollo depende de factores clínicos como la edad en el momento del primer episodio de ITU, el número de episodios, tipo de bacteria, momento de inicio del tratamiento y coexistencia de RVU y reflujo intrarrenal.

La aparición de cicatrices es más probable en menores de 4 años, especialmente en menores de 2, en pacientes con RVU de alto grado y en presencia de RVU intrarrenal.

La extensión de la lesión inflamatoria y fibrosis posterior puede limitarse si la antibioterapia adecuada se inicia en las primeras 24 horas desde la aparición de la fiebre.

2.4 Nefropatía por reflujo (NR)

La nefropatía por reflujo se definió inicialmente como una serie de alteraciones radiológicas en el riñón de un paciente con RVU. Estas alteraciones incluyen adelgazamientos focales o segmentarios del parénquima renal asociados a dilatación de los cálices, o alteración del crecimiento global del riñón por atrofia o múltiples cicatrices. Existe una correlación de estos hallazgos radiológicos con una alteración funcional que, en casos graves, puede llegar a la insuficiencia renal.

En los últimos años se han documentado casos de cicatrices renales en ausencia de RVU, por lo que se está empezando a adoptar el término de nefropatía cicatricial, aunque nefropatía por reflujo, es igualmente aceptado. La nefropatía cicatricial se define en la actualidad por el hallazgo de zonas de hipocaptación en el DMSA fuera de la fase aguda de una ITU febril. Esta técnica permite visualizar las lesiones cicatriciales mejor que ninguna otra, a la vez que valora la función renal⁴⁵.

La NR, como manifestación funcional de las cicatrices renales o la hipoplasia/displasia renal, se puede presentar de manera congénita, en estadíos iniciales de la enfermedad, o después de infecciones recurrentes. Es rara su aparición tras los 5 años de edad. La gravedad de la misma se correlaciona con el grado de reflujo. Se calcula que el 30% de pacientes con RVU desarrollan NR en algún momento de su evolución^{51,52}.

La NR tiene, por tanto, dos etiologías diferenciadas: Por una parte viene dada por la afectación del parénquima renal secundaria a las infecciones del tracto urinario superior, que se manifiestan en forma de las ya descritas cicatrices renales, originadas por la reacción inflamatoria intrarrenal asociada a la infección.

Por otra parte, pacientes con RVU de alto grado, diagnosticados fundamentalmente en periodo perinatal, presentan NR asociada a displasia/hipoplasia renal sin episodios previos de infección. Esta alteración podría ser el resultado de la obstrucción e incremento de la presión intrapiélica secundaria al RVU de alto grado durante el desarrollo, o bien de una anomalía de las ramas de la yema ureteral o de una alteración de la unión entre la yema ureteral y el metanefros.

Clásicamente se planteaba la posibilidad de que el reflujo estéril causara daño en el parénquima renal, pero actualmente se postula que la alteración en el desarrollo

embriológico que afectaría la UUV causando RVU en estos niños, podría asimismo implicar al parénquima. Así, estos pacientes nacerían ya con lesiones renales asociadas al RVU, sin relación con la infección del tracto urinario o con el reflujo estéril. De este modo se explica la presencia de alteraciones parenquimatosas en estudios isotópicos de función renal en niños con diagnóstico prenatal de dilatación pieloureteral, en los que se ha identificado el RVU al nacimiento, incluso sin haber padecido ninguna ITU, (que puede llegar hasta el 60% de pacientes), así como en estudios iniciales realizados inmediatamente tras una ITU sin haber dado tiempo al establecimiento de cicatrices renales secundarias a la misma. De esta manera, el RVU no sería en sí mismo factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad crónica renal, sino marcador de una alteración congénita en el desarrollo del parénquima del riñón ipsilateral⁵⁰.

En consecuencia, en los últimos años se empieza a hacer una distinción entre dos tipos de nefropatía cicatricial o NR⁵³:

La nefropatía cicatricial primaria o congénita, en la que no hay asociación con ITU, sino con presencia de RVU de alto grado en etapas precoces de la vida. Los pacientes son en su mayoría varones de corta edad, con riñones pequeños, en relación a displasia/hipoplasia. Se caracteriza por una disminución global del tamaño renal, pérdida de la diferenciación córtico-medular y en algunos casos, quistes en el parénquima. A este grupo pertenecen la mayoría de pacientes con NR de nuestro medio.

En la nefropatía cicatricial secundaria o adquirida, la lesión es debida fundamentalmente a la coexistencia de ITU de vías altas y RVU como expuesto previamente. Afecta preferentemente a niñas escolares y adolescentes. En estos casos

se evidencian cicatrices polares y segmentarias, meses después de haber padecido una pielonefritis.

Los pacientes con cicatrices renales asociadas o secundarias a RVU tienen una mayor probabilidad de presentar, en edades posteriores, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, proteinuria e hipertensión arterial (HTA), pudiendo desembocar, en el caso de afectación bilateral, en insuficiencia renal terminal^{52,54,55}.

La NR y la HTA en niños están muy relacionadas, sobre todo cuando la NR es bilateral y grave, aunque también puede aparecer HTA en algunos casos de NR unilateral. Se calcula que la prevalencia es del 10% y actualmente no hay marcadores que permitan predecir que pacientes van a desarrollarla, por lo que se recomienda realizar controles periódicos de HTA en todos los niños con NR⁵⁶.

El deterioro de la función renal, que puede progresar hasta la insuficiencia renal, es mayor asimismo en pacientes con NR bilateral grave y aumenta en presencia de HTA.

Se calcula que la NR es causa de aproximadamente el 20% de los casos de insuficiencia renal crónica y terminal. Los avances en la detección precoz del RVU y el tratamiento del mismo y de la ITU febril no han demostrado una reducción en el porcentaje de NR como causa de IRT por lo que se cree que la nefropatía cicatricial congénita es la que tiene más peso en la aparición de esta complicación⁵⁷.

2.5 Disfunción del tracto urinario inferior (TUI)

La disfunción del TUI, en cualquiera de sus formas, está asociada en ocasiones a la presencia de RVU. Esta relación está ampliamente documentada, sobre todo en pacientes con RVU de diagnóstico en edad escolar, fundamentalmente niñas con ITU de repetición. Los pacientes que asocian RVU y disfunción del tracto urinario inferior

tienen más probabilidades de padecer ITU febril, de desarrollar cicatrices renales y presentan una mayor tasa de fracaso en el tratamiento quirúrgico del RVU^{58,59}.

Existen hipótesis que afirman que el RVU es secundario a la disfunción del TUI y por tanto hay que tratarlo inicialmente para resolver ambos. Otra teoría postula lo contrario, que la disfunción del TUI aparece secundariamente al RVU y una tercera afirma que discurren de manera independiente. No existe en la actualidad evidencia científica a favor de una de las teorías pero si hay acuerdo en que la disfunción del TUI debe ser valorada y tratada adecuadamente en pacientes con RVU⁶⁰.

3. Diagnóstico y clasificación

3.1 Estudios cistográficos

El diagnóstico de reflujo se basa en la demostración del ascenso de orina desde la vejiga hacia el uréter mediante un estudio cistográfico.

Existen diferentes técnicas radiológicas que permiten el diagnóstico como la cisto-Uretrografía-Miccional-Seriada (CUMS), la cistografía Isotópica Directa (CID), la ecocistografía (EC), o la cistografía Isotópica Indirecta (CII)⁶¹.

La CUMS es la prueba de elección en la actualidad para el diagnóstico inicial de reflujo vesicoureteral. Además de evidenciarlo, permite el estudio de la anatomía del tracto urinario inferior. Para su realización, se introduce contraste en la vejiga, se valoran su tamaño y características, la presencia y grado de RVU y posteriormente, se estudia el vaciado y la anatomía de la uretra. El principal inconveniente de esta prueba es que conlleva la mayor dosis de radiación, además de que precisa de sondaje vesical.

La CID tiene una alta sensibilidad para diagnosticar el reflujo pero no permite una valoración del TUI. Es la que menor dosis de radiación implica.

La EC consiste en la introducción en la vejiga de contraste sonográfico y evaluación ecográfica del comportamiento del mismo. Ofrece una valoración anatómica de todo el aparato urinario y evidencia RVU activo y pasivo permitiendo su gradación. No obstante, no puede evaluar a la vez el comportamiento de todo el sistema en las fases de llenado y vaciado y requiere un tiempo prolongado de exploración. Cuando está disponible es la prueba de elección para el seguimiento del RVU.

La CII permite el diagnóstico de RVU en condiciones fisiológicas, sin sondaje uretral. Es por tanto la menos invasiva de todas, pero no permite la evaluación anatómica.

En conclusión, la prueba inicial en la valoración del paciente con sospecha de RVU para su confirmación es la CUMS. Al realizarla es preciso determinar las características anatómicas de vejiga y uretra, el tipo de RVU (activo o pasivo) y su grado según la clasificación internacional, así como la presencia de residuo tras la micción⁶².

El Grupo Internacional de Estudio del Reflujo (International Reflux Study Group IRSG) establece una clasificación en cinco grados⁶³.

En el grado I el reflujo sólo alcanza el uréter sin dilatarlo. En el II alcanza el uréter, la pelvis y los cálices renales, pero también sin dilatarlos. Ya en el grado III aparece una ligera dilatación del uréter, pelvis y cálices renales con preservación de los fórnix. En el IV la dilatación es moderada y se añade cierto grado de tortuosidad. Por último en el grado V existe gran dilatación uretero-pielo-calicular con tortuosidad grave, pérdida de la morfología calicular normal y de la visualización de las impresiones papilares.



Figura 2. Clasificación cistográfica del RVU.

La gravedad del reflujo se clasifica, de acuerdo a estos datos, según la siguiente tabla:

Clasificación de la gravedad del RVU	
Leve	grados I y II
Moderada	grado III
Grave	grados IV y V

Tabla 1. Clasificación de la gravedad del RVU.

3.2 Otros estudios

La ecografía (ECO) urinaria se realiza en pacientes con sospecha de RVU como prueba inicial de imagen para valorar la anatomía de la vía urinaria superior, presencia de anomalías renales, malformaciones urológicas o patología asociada.

3.3 Diagnóstico de cicatrices renales y NR

El DMSA es la mejor técnica de imagen para visualizar el tejido cicatricial y medir la función renal. Está indicado en el diagnóstico y la evolución de los pacientes con RVU y aporta información fundamental para la valoración del parénquima renal tanto inicialmente como a lo largo de la evolución de la enfermedad^{45,64}.

En el contexto de infección urinaria se puede realizar en la fase aguda para confirmar la afectación parenquimatosa. Habitualmente se realiza pasado el episodio agudo para diagnosticar la presencia de lesiones permanentes secundarias a la ITU, a partir de los 6 meses de la misma.

La clasificación de Goldraich permite la gradación del daño renal en el estudio ^{99m}Tc DMSA⁶⁵.

Clasificación de Goldraich	
Tipo 1	No más de dos áreas de cicatriz.
Tipo 2	Más de dos áreas de cicatriz con áreas de parénquima normal entre ellas.
Tipo 3	Daño generalizado de la totalidad del riñón, similar a la nefropatía obstructiva
Tipo 4	Estadio final, riñones muy reducidos con poca o ninguna captación del radio fármaco, (menos del 10% de la función)

Tabla 2. Clasificación de Goldraich del daño renal según el DMSA.

3.4 Valoración de la función renal.

En los casos de RVU bilateral de alto grado (IV y V), presencia de afectación renal bilateral en la gammagrafía o unilateral con deterioro de la función hasta menos del 40%, es necesaria una valoración bioquímica de la función renal global. Se realiza una valoración básica antropométrica (peso, talla y tensión arterial) y determinaciones bioquímicas en orina y plasma⁶⁶.

3.5 Valoración de la función vesical

Dada la relación entre el RVU y la disfunción vesical, sobre todo en el reflujo diagnosticado en pacientes escolares tras una ITU, es fundamental la valoración de los hábitos miccionales y patrones de evacuación en estos pacientes.

Hay que prestar especial atención a la frecuencia y características de las micciones y deposiciones, presencia de llanto durante la micción, maniobras de retención de orina,

presencia de eneuresis o síndrome eneurético, clínica de hiper o hipoactividad vesical, estreñimiento o encopresis⁶⁶.

La presencia de disfunción vesical es frecuente en pacientes con RVU e ITU recidivante a pesar del tratamiento médico y en aquellos en los que fracasa el tratamiento quirúrgico. Ante la sospecha de la misma con historia clínica positiva, se recomienda determinar su naturaleza, mediante estudio urodinámico, y tratarla⁶⁷. La realización de estudio urodinámico, flujometría o cistomanometría, no obstante, no está actualmente indicada en todos los casos de RVU de manera universal. No se recomienda la realización de pruebas invasivas antes del control de esfínteres y en edades posteriores se reservan para aquellos niños en los que la historia clínica o los hallazgos ecográficos o cistográficos hagan sospechar la presencia de disfunción de vaciado. La flujometría puede dar información suficiente para diagnosticar la presencia y características de la disfunción, reservándose el estudio cistomanométrico completo, por su invasividad, para casos con dudas diagnósticas o en los que haya fracasado el tratamiento quirúrgico del reflujo^{66,67}.

4. Tratamiento

Existen diferentes abordajes para el manejo del RVU, ya que como se ha expuesto, se trata de una entidad heterogénea con gran variabilidad en sus manifestaciones y evolución. Las opciones terapéuticas son la vigilancia, el tratamiento médico profiláctico, el tratamiento endoscópico y el tratamiento quirúrgico⁶⁷.

El tratamiento conservador y el médico, se basan en el principio de que el RVU presenta con frecuencia una resolución espontánea y de que la morbilidad o las complicaciones pueden prevenirse sin un tratamiento invasivo. El objetivo del mismo es evitar las ITU altas que, como se ha descrito, pueden provocar daño renal³⁵.

Cuanto menor es el paciente, mayor probabilidad hay de que se resuelva el RVU por razones anatómicas y funcionales. Los cambios estructurales y de inervación del mecanismo de la micción alcanzan su madurez a los dos o tres años y favorecen la competencia de la UUV, lo que permite en pacientes seleccionados optar por un abordaje no invasivo^{36,68}.

4.1 Tratamiento conservador u observacional

Consiste en unas medidas generales comunes a todos los pacientes con RVU: adecuada ingesta hídrica, hábitos miccionales correctos, identificación y tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior, tratamiento del estreñimiento si lo hubiera y valoración de la fimosis en los varones.

Los padres, asimismo, son informados sobre la manera de reconocer la ITU para proceder en consecuencia.

Este abordaje se reserva en general para aquellos pacientes mayores de un año con grados I-II de RVU que no han presentado infecciones de repetición^{62,67}.

4.2 Tratamiento médico. Profilaxis antibiótica

Consiste en la administración de una dosis única nocturna de antibiótico, con el objetivo de que la orina que refluye al sistema urinario superior sea estéril y minimizar así el riesgo de pielonefritis^{69,70}.

Existe consenso en iniciar el tratamiento profiláctico en los siguientes casos:

- Menores de un año independientemente del grado de reflujo.
- Niños con RVU grados I-III con ITU de repetición o lesiones en el DMSA.
- Niños con RVU IV-V al diagnóstico aunque no hayan tenido ningún episodio de

ITU.

Se recomienda que la duración del tratamiento profiláctico, salvo incidencias, sea de un año, periodo tras el cual se reevalúa la posibilidad de suprimirla⁶².

El ensayo sueco de RVU, cuyos resultados fueron publicados entre 2010 y 2011, compara la vigilancia, frente a la antibioterapia profiláctica y el tratamiento endoscópico, en niños con RVU grado III-IV de entre 1 y 2 años. Este estudio aporta evidencia de que el grupo con tratamiento profiláctico presentó una menor incidencia de ITU aunque no se tradujo en una menor aparición de nuevas lesiones renales en el DMSA a los dos años^{71,72}. De manera similar el reciente estudio RIVUR que compara profilaxis antibiótica frente a vigilancia encuentra datos similares⁷³.

4.3 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del RVU debe plantearse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y su grado de RVU, las manifestaciones clínicas, así como las preferencias de los padres, que deben ser informados de manera clara y objetiva de las diferentes opciones terapéuticas^{62,67}.

El tratamiento quirúrgico es la opción que presenta las tasas más altas de resolución del RVU, que pueden llegar al 98%, pero es la más invasiva de ellas. Ha de plantearse en pacientes con ITU recurrente a pesar del tratamiento profiláctico, en aquellos con progresión de la NR (dato que habitualmente está en relación al anterior) o en aquellos pacientes que no presentan resolución o mejoría del RVU tras un periodo largo de tratamiento profiláctico. Asimismo debe tomarse en consideración cuando hay anomalías anatómicas asociadas como divertículo paraureteral o duplicación ureteral⁷⁴.

4.3.1 Cirugía abierta de reimplante ureteral

Se considera el “gold standard” en el tratamiento del RVU. Las tasas de éxito en la corrección del mismo oscilan entre el 99,1% en los casos de grado I al 80,7% en los de grado V, con una tasa de éxito media por unidad ureteral del 95.9%⁷⁴.

El objetivo de técnicas quirúrgicas para la corrección del RVU es crear una válvula antirreflujo. Para ello, se han desarrollado multitud de variantes en las que el principio básico es crear un túnel submucoso para el uréter.

Las técnicas quirúrgicas se dividen, según el abordaje, en intravesicales y extravesicales y según la modificación o no del meato ureteral, en suprahiatales o infrahiatales.

4.3.1.1 Técnicas intravesicales.

Dentro de las técnicas intravesicales, las más utilizadas son la descrita por Politano-Leadbetter, la de Glenn-Anderson y sobre todo la de Cohen.

- En la técnica de Politano y Leadbetter se desinserta el uréter desde el meato y se reintroduce por un nuevo hiato vesical posterior, deslizándolo hasta el meato original¹².

- La técnica de Glenn- Anderson es similar a la previa salvo en la transposición del uréter por un nuevo hiato vesical. Se avanza el uréter distalmente en dirección al cuello vesical, creando un nuevo meato⁷⁵.

- La técnica de Cohen es probablemente la más utilizada. Está especialmente indicada en los casos de reimplante bilateral. El neomeato se sitúa superior y lateral al meato del uréter contralateral¹⁵.

4.3.1.2 Técnicas extravesicales

- En la técnica de Gregoir-Lich, el uréter se incluye en una miotomía realizada en la cara posterior vesical¹⁴.

4.3.1.3 Técnicas combinadas

- Paquin modifica la técnica de Politano-Leadbetter, añadiendo un abordaje extravescical para la incisión vesical y la creación del túnel submucoso, lo que le permite la corrección del tamaño en los megauréteres¹³.

La figura 3 resume las diferentes técnicas.

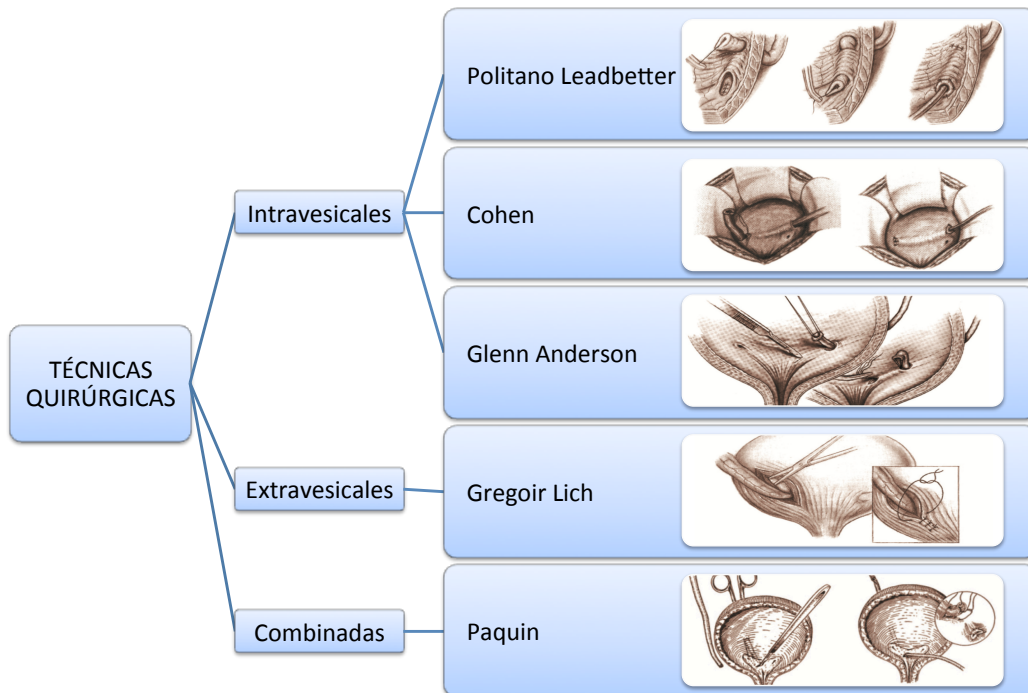


Figura 3. Principales técnicas quirúrgicas para la corrección del RVU.

4.3.2 Cirugía mínimamente invasiva

El progresivo avance de las técnicas mínimamente invasivas ha hecho posible la adaptación de algunas de las técnicas previamente descritas.

En la técnica extravescical de Gregoire-Lich, se realiza un abordaje laparoscópico transperitoneal, reproduciendo los pasos de la técnica abierta, con una menor manipulación de los tejidos y un mejor resultado estético⁷⁶.

En cuanto a las técnicas intravesicales, el reimplante de Cohen se realiza mediante neumovesicoscopia, insuflando dióxido de carbono (CO₂) intravesical⁷⁷.

4.3.3 *Tratamiento endoscópico.*

El principio en el que se asienta el tratamiento endoscópico del reflujo es el mismo que en cirugía abierta, conseguir modificar la anatomía del uréter distal y el meato para impedir el paso retrógrado de orina. En vez de realizar un túnel submucoso, lo que se pretende es elevar el uréter distal y el meato mediante la inyección de un material biocompatible. Esto hace que se cierre el mismo lo suficiente como para que la orina no refluya a la vez que el peristaltismo ureteral permite el paso normal de la orina hacia la vejiga.

Matouschek¹⁶ publica por primera vez esta técnica en 1981. Posteriormente, en 1984, Puri y O'Donnell^{17,18} publicaron su experiencia en un modelo experimental, mediante inyección subureteral con pasta de politetrafluoroetileno (PTFE) (Teflón®), que posteriormente aplicaron al paciente pediátrico.

Las tasas de resolución del RVU se encuentra en torno al 85%, dependiendo fundamentalmente del grado de RVU⁷⁸.

El tratamiento endoscópico tiene la ventaja, frente a la cirugía abierta, de que se puede realizar de forma ambulatoria y se puede repetir en caso de no obtener un resultado satisfactorio en las mismas condiciones. Frente al tratamiento médico con quimioprofilaxis supone el poder prescindir de la misma, evitando el uso continuado de antibioterapia^{79,80}.

La técnica se realiza bajo anestesia general. Se realiza una cistoscopia exploradora y a continuación se introduce una aguja que permita la administración del producto. La inyección puede realizarse subureteral, como fue inicialmente descrita, o intrameatal^{81,82}.

Distintos agentes han sido utilizados desde la introducción de la técnica hasta la actualidad.

- El politetrafluoroetileno (PTFE) (Teflón®) previamente mencionado, fue el primer material empleado en esta técnica. Está constituido por partículas de tamaño entre 5 y 100nm (la mayoría menores de 40 nm) suspendidas en una solución de glicerina al 50%. Es altamente viscoso por lo que requiere una inyección a alta presión. El PTFE genera una reacción a cuerpo extraño con infiltración histiocitaria que evoluciona en una cápsula fibrosa. No es biodegradable. En ocasiones genera reacción granulomatosa a cuerpo extraño^{17,83}. Se ha descrito, en modelos experimentales, la migración sistémica de partículas menores de 60nm (tamaño que permite su paso a la red capilar durante la inyección). Estas partículas pueden ser fagocitadas y transportadas a los nódulos linfáticos regionales o asentarse en órganos distales formando granulomas de cuerpo extraño a distancia. No se ha asociado a riesgo de malignización hasta la fecha^{84,85}.
- Por estos motivos fue sustituido por el polidimetilsiloxano, silicona (Macroplastique®) (MP). Este material consiste en partículas de silicona texturadas suspendidas en un hidrogel bioexcretable en una proporción de 2:3. Las partículas de silicona varían en tamaño de 16 a 400nm⁸⁶. Aproximadamente el 7% de las partículas son menores de 50nm existiendo un riesgo de migración a distancia como en el caso previo. Los casos que recoge la literatura son en adultos tratados con prótesis o inyecciones para aumento tisular^{87,88}. Asimismo, al igual que el PTFE no es biodegradable, genera una reacción a cuerpo extraño con infiltración histiocitaria y evolución a fibrosis local, pudiendo generar también reacción granulomatosa.

- El Dextranómero/ácido hialurónico copolímero (Dx/HA) (Deflux®) es el material más utilizado en la actualidad. Comenzó a utilizarse a finales de los años 90. Consiste en una solución viscosa de microesferas de dextranómero, de 80 a 250µm de diámetro suspendidas en un 1% de gel transportador y estabilizadas en hialuronato de sodio. Puede ser inyectada en la submucosa usando una jeringa a baja presión^{89,90}. La principal diferencia entre el PTFE y la silicona y el Dx/HA, es que este último es biodegradable. La ausencia de dextrano libre evita el potencial de reacción anafiláctica. La reacción inflamatoria crónica a cuerpo extraño entre las microesferas de dextranómero estabiliza el volumen del implante, ya que a medida que se va generando, el ácido hialurónico, que es biodegradable, se reabsorbe (en torno a las 12 semanas). La persistencia de las microesferas de dextranómero se ha demostrado en estudios en animales durante al menos tres años sin formación de granulomas y por el tamaño de las partículas no es posible su migación a distancia como ocurría con las anteriores sustancias⁹¹. Actualmente Dx/HA copolímero es el único material que la FDA ha aprobado para el tratamiento del RVU en niños.

	PTFE	MP	Dx/HA
Tamaño partículas	5-100 µm	16-400 µm	80-250 µm
Reabsorbible	No	No	Sí
Suspensión	Glicerina	Hidrogel bioexcretable	Hialuronidasa sódica
Proporción	50%	40%	50%

Tabla 3. Resumen de las principales características de los tres materiales más utilizados.

- Otras sustancias han sido utilizadas en esta técnica. Entre ellas, condrocitos autólogos, hidroxiloapatita cálcica (Coaptite®) o poliacrilato-polialcohol (Vantris®)^{92,93,94}. Este último material, de más reciente aparición, es un agente

biocompatible, sintético, no biodegradable, que se presenta en solución de glicerol al 40%. El tamaño de las partículas es grande, de 320µm. Los resultados preliminares con su uso son prometedores⁹⁵.

5. Controles y seguimiento

El seguimiento de estos pacientes varía levemente en función de la opción terapéutica elegida. Se recomienda control en Consultas Externas con una periodicidad de 4-6 meses, al menos inicialmente.

Los estudios de imagen de control se planifican en función de la posibilidad de cambiar la actitud terapéutica. Generalmente el seguimiento se realiza mediante ecocistografía cuando hay disponibilidad. Estaría indicada en pacientes que toman profilaxis y se mantienen asintomáticos al año de iniciar el tratamiento para valorar la posibilidad de retirar la misma.

Si persiste el RVU pero el paciente se mantiene asintomático los controles se pueden distanciar⁶⁶.

En pacientes intervenidos mediante abordaje endoscópico se realiza un estudio de control en torno a las 12 semanas, para valorar el resultado. Una vez corregido el RVU no es preciso realizar nuevos controles. En el caso de corrección quirúrgica no se recomienda la realización de estudio de control inicial tras la intervención, salvo que hubiera una importante dilatación ureteral previa o episodio de ITU posterior.

En cualquier caso, cuando aparecen ITUs de repetición, existe consenso en realizar tanto ecocistografía como DMSA para plantear un cambio en la actitud terapéutica y valorar la repercusión a nivel renal⁶².

La NR precisa un seguimiento variable en función de la repercusión sobre la función renal⁹⁶.

6. Recidiva del RVU resuelto mediante tratamiento endoscópico

En el caso concreto del tratamiento endoscópico del RVU que es el que nos ocupa, se considera que el RVU está resuelto cuando en la prueba de imagen de control realizada entre las 12 y las 15 semanas no se evidencia presencia del mismo. La literatura recoge este dato como “éxito precoz” del tratamiento endourológico, distinguiéndolo de la tasa de resolución a largo plazo a la que se refieren como “éxito mantenido”, reconociendo por tanto la posibilidad de reaparición del reflujo tras un tratamiento inicialmente satisfactorio⁹⁴. Esta reaparición de RVU se considera, por tanto, recidiva o recurrencia del mismo, por lo que algunos autores habla de fallo tardío del tratamiento endoscópico⁹⁷.

Los pacientes que presentan recurrencia del RVU son identificados en su mayoría por la aparición de ITUs tras el tratamiento endoscópico⁹⁸. Sólo en algunos centros se detecta en pacientes asintomáticos, a los que se realiza prueba cistográfica de control por protocolo^{97,99,100,101}.

Cuando inicialmente se describió la técnica endoscópica, el seguimiento de estos pacientes en los centros pioneros incluía la realización de una prueba de imagen transcurrido un año, aunque estuvieran asintomáticos. Esta cistografía se dejó de hacer progresivamente, ya que la incidencia inicial de recidiva del RVU era baja y supone una medida invasiva, con sondaje vesical, además de un gasto cuya eficiencia no estaba avalada. No obstante algunos estudios trataron de recoger la incidencia de esta recidiva, oscilando entre el 4 y el 26% según las series⁹⁴.

En la actualidad existe cierta controversia sobre el seguimiento tardío en estos pacientes. Existe acuerdo general en repetir la prueba de imagen, sea ecocistografía o CUMS en los pacientes que presentan ITU tras la resolución mediante tratamiento

endoscópico, ya que si se identifica recurrencia del RVU, estos pacientes podrían ser subsidiarios de una intervención. Asimismo es preciso reevaluar la función renal de estos pacientes y la posible afectación parenquimatosa mediante un nuevo DMSA pasado el episodio agudo.

La búsqueda de la recurrencia del RVU en el paciente asintomático, no obstante, es motivo de debate. Por una parte se pueden detectar casos antes de que se manifiesten como una ITU, que puede causar afectación renal secundaria, y tratarlos, pero no queda claro la evolución posterior de estos pacientes en caso de no realizar ningún tratamiento del RVU.

La recurrencia del RVU resuelto es un evento susceptible de ser analizado más en profundidad, a fin de esclarecer los factores implicados y su evolución posterior. Solo Coletta y colaboradores¹⁰² en 2012 han publicado un estudio en el que se evalúa el papel de distintos factores en la reaparición de RVU, pero sin contar con el efecto del material utilizado.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipotesis de trabajo

Principal: El material Dx/HA se asocia a una mayor incidencia de recidiva del RVU en los pacientes en los que se resolvió mediante tratamiento endoscópico.

Secundaria: El material Dx/HA presenta una efectividad menor en el tratamiento endoscópico del RVU.

2. Objetivo principal

El objetivo del presente estudio es probar la hipótesis principal, evaluando el papel del material utilizado sobre la aparición de recidiva del RVU curado endoscópicamente.

Asimismo, se pretende describir las características de la recidiva del RVU en nuestra serie, incidencia, presentación, diagnóstico, características de los pacientes afectados y evolución posterior. Por medio de estos datos, intentaremos identificar otros posibles factores que puedan tener relación con la recurrencia del RVU.

3. Objetivos secundarios

Como objetivo secundario nos planteamos probar la hipótesis secundaria, evaluando el papel del material utilizando en la efectividad del tratamiento endoscópico. Se pretende identificar la posible relación de los factores analizados con la evolución posterior hacia curación o mejoría del RVU o necesidad de otros tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de diseño de estudio

Ambas partes del trabajo, la primera que pretende responder a los objetivos principales y la segunda que responde a los objetivos secundarios, son dos estudios diferenciados, analíticos, retrospectivos, tipo casos-controles.

2. Población de estudio

2.1. Población incluida para dar respuesta a la hipótesis principal

En la primera parte del trabajo se incluyen los pacientes afectados de RVU primario con indicación quirúrgica, en los que se realizó tratamiento endoscópico, resultando en la curación del mismo, en el Hospital Universitario 12 de Octubre, entre los años 1989 y 2008.

2.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de RVU primario, con indicación quirúrgica, que se sometieron a tratamiento endoscópico.

- Prueba diagnóstica de imagen que confirme la desaparición del RVU tras la intervención.

- Seguimiento en Consultas Externas de al menos 3 años.

- Prueba diagnóstica de imagen al año del procedimiento.

2.1.2 Criterios de exclusión

- RVU secundarios.

- Falta de prueba de imagen diagnóstica que confirme la resolución del RVU.

- Pérdida de seguimiento.

- Uso de dos materiales diferentes durante el tratamiento endoscópico.

- No realización de prueba de imagen de control al año.

La figura 4 resume estos criterios.

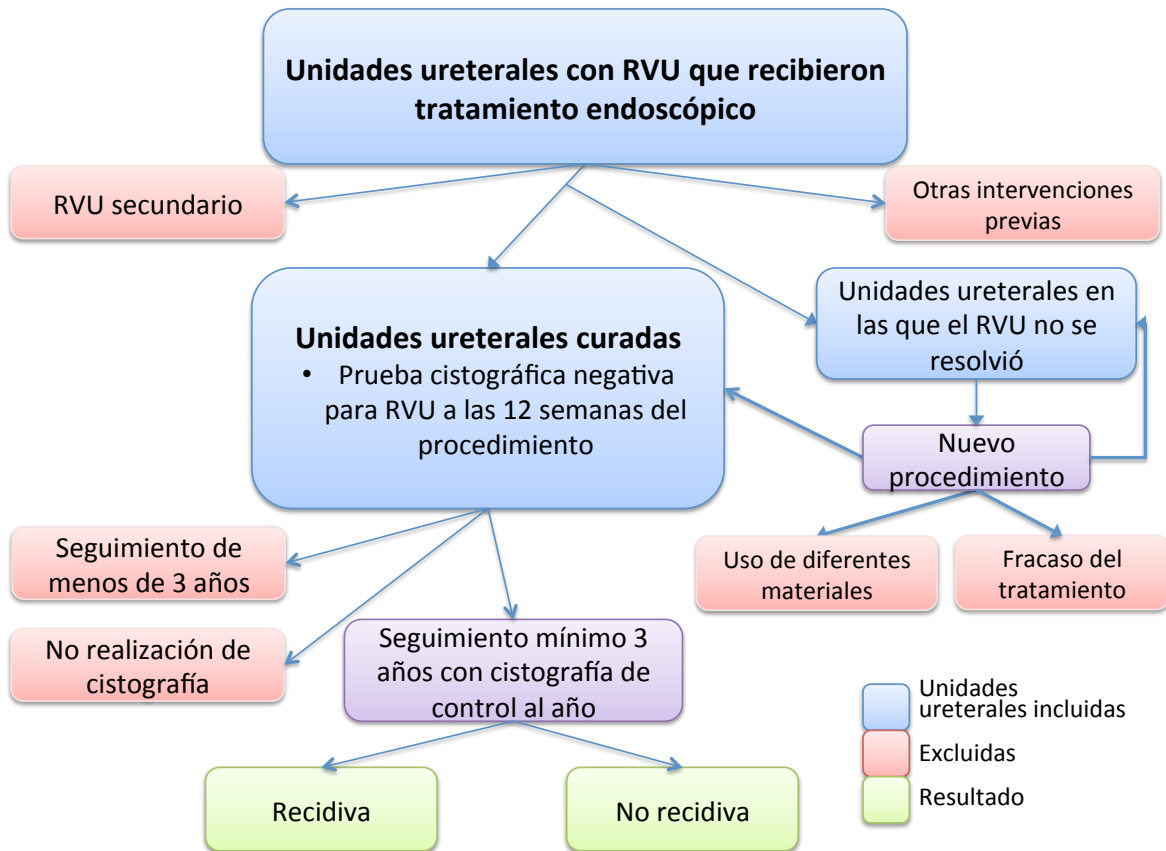


Figura 4. Población incluida en el estudio sobre la recidiva.

Un total de 395 unidades ureterales, correspondientes a 264 pacientes cumplieron estos criterios.

2.2 Población incluida para dar respuesta a los objetivos secundarios

En la segunda parte del estudio se incluyen todos los pacientes afectados de RVU primario, con indicación quirúrgica, sometidos a tratamiento endoscópico, en el Hospital Universitario 12 de Octubre entre los años 1989 y 2008.

2.2.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes diagnosticados de RVU primario que se sometieron a tratamiento endoscópico.
- Seguimiento en Consultas Externas de al menos 2 años.

2.1.2 Criterios de exclusión

- RVU secundarios.
- Uso de dos materiales diferentes durante el tratamiento endoscópico.
- Pérdida de seguimiento.

La figura 5 resume estos criterios.

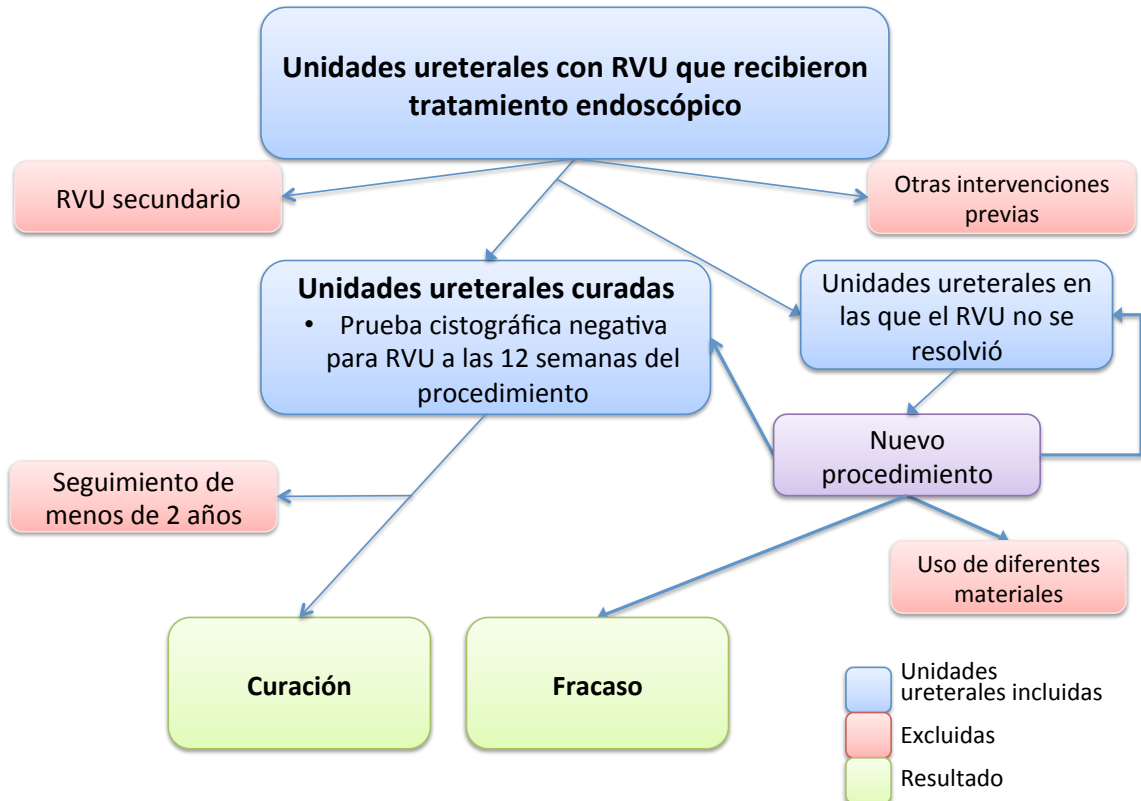


Figura 5. Población incluida en el estudio sobre efectividad.

Un total de 463 unidades ureterales, correspondientes a 296 pacientes cumplieron estos criterios.

3. Recogida de datos

Para la realización de ambas partes del trabajo se ha procedido a revisar exhaustivamente las historias clínicas de los pacientes, incluyendo hojas de filiación, registros de quirófano, informes y pruebas radiológicas e informes de seguimiento de Consultas Externas.

4. Variables

Las variables recogidas para ambas partes del estudio se dividen en aquellas referentes al paciente globalmente y las referidas a la unidad ureteral. A su vez se subdividen en datos demográficos, relativos al RVU, a la intervención y a la evolución posterior.

4.1 Variables por paciente

4.1.1. Variables demográficas.

- Género.
- Fecha de nacimiento.

4.1.2. Variables relativas al RVU.

- Año de diagnóstico.
- Edad en el momento del diagnóstico de RVU expresada en años. A efectos prácticos, se agruparon en el plan de análisis en dos grupos, a saber, menores de 1 año y mayores de un año.
- Motivo del diagnóstico:
 - Estudio tras hallazgo de anomalía urinaria en ECO de control prenatal.
 - Estudio tras episodio de ITU.
 - Hallazgo en estudio de control de RVU contralateral.
- Presencia o ausencia de clínica de disfunción del tracto urinario inferior: Incluyendo síndrome eneurético, disuria y poliaquiuria (fuera del contexto de ITU), hiperactividad o hipoactividad vesical e incontinencia.
- Estudio urodinámico:

Si se realizó como parte del estudio o no y si fue normal o presentó alguna alteración.
- Tiempo total de seguimiento expresado en años.

4.2. Variables por unidad ureteral

4.2.1. Variables referentes a las características del RVU

- Lateralidad.

Se especifica si se trata de RVU derecho o izquierdo, uni o bilateral, y en el caso de los sistemas renales duplicados, si se trata del hemirriñón superior o inferior. Estas variables se agrupan para el análisis definiendo la categoría sistemas dúplex que incluye RVU derechos e izquierdos inferiores y superiores en estos casos.

- Grado de reflujo.

Para expresar el grado de RVU se ha utilizado la clasificación cistográfica del Grupo Internacional de Estudio del Reflujo⁶³ que describe cinco grados según los hallazgos cistográficos:

- Grado I: El contraste rellena únicamente el uréter sin presentar dilatación del mismo.
- Grado II: El contraste alcanza la pelvis renal y cálices, sin provocar dilatación.
- Grado III: Leve dilatación de uréter y pelvis. Mínimo abombamiento de los fórnix.
- Grado IV: Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y moderada dilatación de pelvis y cálices.
- Grado V: Gran dilatación y tortuosidad del uréter, pelvis globulosa y pérdida total de la morfología calicial.

- Hallazgos ecográficos en el momento del diagnóstico:

Indica la presencia o ausencia de alguna alteración morfológica en el momento del diagnóstico del RVU.

Material y métodos

- Sistemas dúplex.
- Dilatación pielocalicial.
- Lesiones parenquimatosas.
- Ecografía normal.

- DMSA al diagnóstico:

Indica la presencia o ausencia de alteraciones funcionales en el momento del diagnóstico

- Función normal con o sin cicatrices focales.
- Pérdida de función.

4.2.2. Variables relativas al tratamiento endoscópico del RVU.

- Indicación de tratamiento quirúrgico:

Expresa el motivo de la intervención.

- ITU de repetición a pesar de tratamiento antibiótico profiláctico.
- Persistencia del reflujo tras periodo prolongado de tratamiento antibiótico

profiláctico.

- Presencia o progresión de NR.
- Tratamiento del RVU contralateral.

- Edad a la que se realiza el procedimiento, expresada en años. A efectos prácticos en el plan de análisis se agruparon en tres categorías: lactantes (menores de 1 año), preescolares (entre 1 y 4 años) y escolares (por encima de 4 años).

- Año de realización de la técnica.

- Material implantado en el/los procedimientos.

- PTFE
- MP

- Dx/HA

- Número de procedimientos realizados.

Expresa el total de intervenciones realizadas para conseguir la resolución del RVU o para considerar el fracaso de la técnica.

- Resultado:

- Resolución del RVU.

○ Persistencia del mismo. Casos en los que persiste un RVU de bajo grado, I o II, y no se realiza más intervención a lo largo del seguimiento posterior.

○ Reimplante. Aquellos casos en los que el tratamiento endoscópico fracasa y se procede a un tratamiento quirúrgico mediante técnica de reimplante ureteral.

○ Extirpación: Casos en los que fracasa el tratamiento endoscópico y la pérdida de función de la unidad determina que se decida su exéresis (menos del 15% de función renal diferencial, FRD).

A efectos prácticos para el análisis de datos, los pacientes en los que persistió el RVU o se realizó un reimplante o una extirpación del riñón afectado, se agrupan en la categoría “fracaso del tratamiento”.

- Evolución posterior: Aparición de recidiva en los casos en los que se resolvió el RVU.

4.2.3. Variables relativas a la evolución posterior y a los casos en los que aparece la recidiva.

- Prueba de imagen al año de la última intervención:

- CUMS

- Eco-cistografía

- Motivo de diagnóstico de la recidiva:

Material y métodos

Se especifica, en los casos de recidiva, si ésta se diagnosticó por la prueba de imagen realizada, por protocolo, al año de la intervención o durante el seguimiento posterior o si fue por aparición de ITU.

- Clínica:

Se especifica, en los casos en los que hubo recidiva, si el paciente había tenido además ITU o estaba asintomático.

- Edad al momento del diagnóstico de la recidiva, expresada en años.

- Año del diagnóstico de la recidiva.

- Grado de RVU en los casos de recidiva

Se utiliza de nuevo la clasificación cistográfica del Grupo Internacional de Estudio del Reflujo mencionada previamente⁶³.

- Ecografía tras el diagnóstico de recidiva

o Igual a previa.

o Aparición de nuevas lesiones morfológicas.

- ^{99m}Tc DMSA en el momento de la recidiva.

o Igual a la previa.

o Empeoramiento de la función renal.

4.2.4. Variables relativas al manejo del RVU recidivado.

- Intervención o no.

- Material utilizado, en los casos en los que se realizó de nuevo tratamiento endoscópico.

- Evolución posterior

o Resolución del RVU. Constatado mediante estudio cistográfico a las 12 semanas del procedimiento.

- Persistencia del RVU, en los casos en los que el RVU se redujo hasta grados I o II pero no desapareció y estando el paciente asintomático se decidió retirar la profilaxis antibiótica y vigilar evolución sin otra intervención.
- Nueva recidiva. Casos en los que se constató la desaparición del RVU pero volvió a aparecer de nuevo.
- Reimplante ureteral. Casos en los que se decidió la cirugía abierta de reimplante
- Extirpación del riñón afectado. Cuando la función del mismo se había deteriorado en la evolución hasta menos del 15% de FRD y se realizó la exéresis de la unidad renal afectada.

5. Descripción de la intervención.

En todos los pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico desde 1980, se eligió el tratamiento endoscópico como primera opción en nuestro centro.

El tratamiento endoscópico del RVU, como mencionado previamente, es una intervención que se realiza en régimen de cirugía ambulatoria. El paciente ingresa el mismo día de la intervención en hospitalización de corta estancia, sin más preparación que las ayunas prescritas por el Servicio de Anestesia Pediátrica. La intervención se realiza bajo anestesia general. Se administra una dosis de profilaxis antibiótica preoperatoria con cefazolina a 30 mg/kg. El paciente se coloca en posición de litotomía. El cistoscopio a utilizar varía en función de la edad del paciente, siendo el más utilizado el de 9,5 Fr. Se realiza una cistoscopia exploradora en la que se identifican ambos meatos ureterales y se evalúan las características de la vejiga en general y de la unión uretero-vesical en particular. A continuación se vacía parcialmente la vejiga y, con una irrigación mínima para evitar la sobredistensión, se

introduce una aguja rígida biselada por el canal de trabajo. La punta de la misma para la inyección debe estar posicionada a las 6 horarias respecto al meato ureteral. Si la posición del mismo no lo permite, en ocasiones se puede utilizar un catéter ureteral para alinear el meato con la aguja. Se calcula el punto de inyección aproximadamente 1 cm distal al meato y se introduce la aguja con el bisel hacia arriba por el mismo, deslizándola hasta la posición bajo el meato momento en el cual se realiza la inyección del material.

En el caso del PTFE se preciso ejercer una gran presión para su salida, por lo que se utiliza una pistola especial para su administración.

Cuando el material utilizado es MP se requiere asimismo el uso de la pistola específica para su inyección a gran presión.

En el caso de Dx/HA, este puede ser inyectado usando una jeringa de características habituales, con la presión del dedo.

La inyección ha de ser lenta y progresiva, observando la correcta posición de la aguja y el abombamiento que va causando el material, modificando la unión uretero vesical.

La cantidad inyectada es la necesaria para cambiar la morfología del meato quedando este visualmente cerrado con apariencia de “boca de pez” .

Las figuras 6 y 7 ilustran el procedimiento.

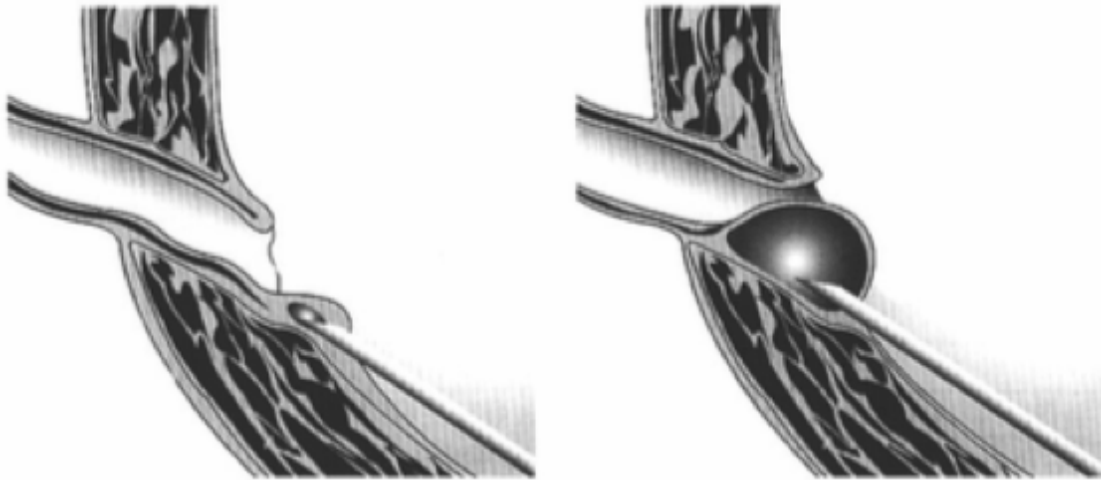


Figura 6. Inyección subureteral.

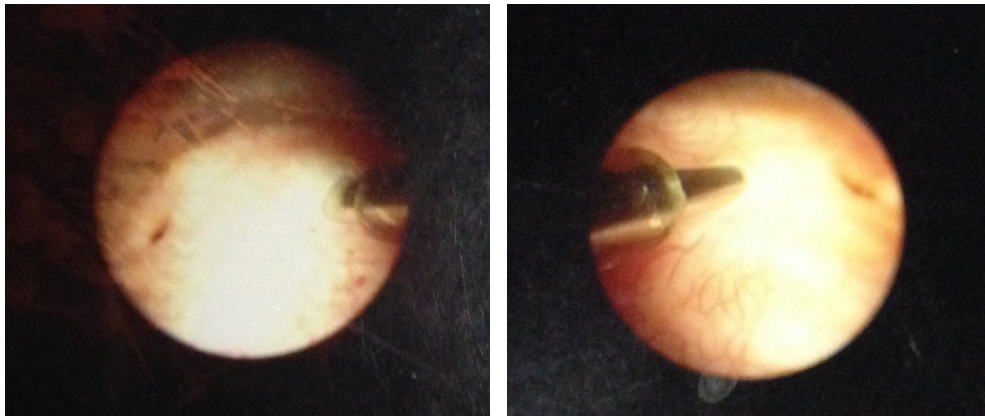


Figura 7. Imágenes cistoscopia.

Posteriormente se vacía la vejiga y se retira el cistoscopio terminando así la intervención. El paciente es dado de alta a las pocas horas tras presentar micción espontánea.

En el postoperatorio se recomienda una ingesta abundante de líquidos y se pautan antiinflamatorios no esteroideos para los primeros días en los que pueden presentarse molestias lumbares o disuria puntualmente. En los casos en los que los pacientes tomaran previamente antibioterapia profiláctica, ésta se mantiene hasta evidenciar la resolución del RVU en las sucesivas pruebas de control.

6. Descripción del seguimiento de los pacientes.

Los pacientes se citan en Consultas Externas a la semana del procedimiento para comprobar que no ha habido complicaciones inmediatas. La presencia en las primeras 48 horas tras el procedimiento de hematuria leve, disuria o molestias lumbares que se controlaron con analgesia oral se consideran efectos secundarios del procedimiento y no complicaciones derivadas del mismo. Tras 12 semanas se realiza estudio cistográfico de control para evaluar el resultado de la intervención. En los casos en los que persiste el RVU se procede a una nueva intervención, hasta un total de tres. Si tras tres procedimientos persiste el RVU, se plantea en este caso la cirugía abierta de reimplante ureteral o si la función de la unidad renal afectada ha disminuido por debajo del 15%, la exeresis de la misma. Si el RVU residual es de grado I o II se plantea vigilancia y retirada de la profilaxis antibiótica, si la tomara el paciente, mientras se mantenga asintomático.

Salvo incidencias, la siguiente cita en Consultas Externas es año de la constatación de la resolución del RVU y se realiza nuevo estudio cistográfico de control en este momento. Se dan instrucciones a los pacientes de volver a consulta antes de esta fecha si aparecen ITUs o hay cualquier otra incidencia. En el caso de constatarse recidiva del RVU, o presentar ITU febril se repite asimismo el DMSA para evaluar la función renal.

En todos los pacientes se valora la presencia de disfunción del TUI, y en caso positivo se instaura tratamiento mediante uroterapia. La uroterapia consiste en una serie de medidas higiénico-dietéticas destinadas a mejorar los hábitos miccionales. Se pueden asociar, dependiendo del tipo de clínica, a entrenamientos miccionales, por medio de técnicas de biofeedback urinario o a fármacos destinados a mejorar la función del TUI

como oxibutinina en los casos de hiperreactividad vesical o alfa bloqueantes en los casos de micción obstructiva funcional¹⁰³. Según la edad y el grado de colaboración del paciente se realiza flujometría cuando se encuentra disfunción del TUI y se reserva el estudio urodinámico completo para los casos de mala respuesta al tratamiento o recurrencia del RVU.

7. Entrada y gestión informática de los datos. Estudio estadístico

Los datos fueron recogidos en el programa Microsoft Excel:mac[®] 2011 Versión 14.1.0 (Microsoft Corporation[®], USA) y posteriormente codificados e importados para su análisis al programa SPSS[®] Versión 17.0 (SPSS Inc.[®], USA). Se han establecido tres hojas de datos para la realización del análisis estadístico. En primer lugar la hoja denominada PACIENTES en la que se incluyen los datos relativos a cada paciente para el estudio descriptivo de los mismos. En segundo lugar la hoja denominada UNIDADES URETERALES en la que se recogen las variables por unidad ureteral y en la que están incluidos todas las unidades que cumplen los criterios descritos previamente para dar respuesta a los objetivos secundarios. En último lugar, la hoja denominada CURACIONES, en la que se recogen los datos de las unidades ureterales que cumplen los criterios de inclusión para la respuesta al objetivo principal.

Se ha realizado una parte de estadística descriptiva y otra de análisis de asociación para cada uno de los dos estudios.

Estadística descriptiva: Se obtiene una descripción general de las distintas variables del análisis. El resumen de la información de las variables tratadas se presenta, para aquellas que son cualitativas o no numéricas, mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje.

Análisis de asociación: El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson o el test exact de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Cuando en alguna casilla los efectivos eran cero se utilizó la corrección de Yates, añadiendo 0.5 en cada una de ellas. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia lineal de proporciones mediante el test de la Chi cuadrado de Mantel-Haenszel. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariante para estimar el grado de asociación de una serie de variables independientes conjuntamente implicadas. El estimador utilizado fue la odds ratio ajustada. Si el OR es >1 corresponde a un factor de riesgo. Si el OR es <1 corresponde a un factor protector. Se valoró la significación estadística del modelo y se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para corroborar que el modelo calculado se ajustaba adecuadamente a los datos usados para estimarlo. Un valor de probabilidad menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

1. Respuesta al objetivo principal

1.1. Características de los pacientes y las unidades ureterales incluidas.

El estudio lo componen 395 unidades ureterales (264 pacientes), que cumplen los criterios de inclusión (RVU resuelto mediante tratamiento endoscópico).

En cuanto al género, predominaron las niñas, con un 68,9%. Un 46,8% de los pacientes se diagnosticaron antes del año de vida. (Figura 8)

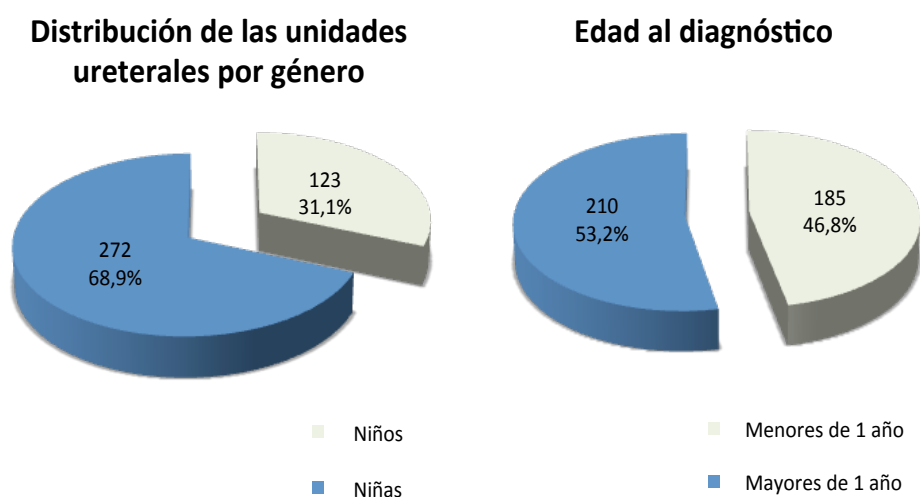


Figura 8. Género y edad al diagnóstico de las unidades ureterales incluidas.

El 85% de los casos se diagnosticaron tras un episodio de ITU febril. (Tabla 4)

Total unidades ureterales	395
Presentación clínica	
Estudio prenatal	49 (12,5%)
ITU	336 (85%)
Hallazgo en control del RVU contralateral	10 (2,5%)

Tabla 4. Motivo por el que se llegó al diagnóstico de RVU.

55 unidades ureterales (13,9%) correspondían a sistemas dúplex, en las restantes no hubo predominancia de uno u otro lado.

En lo que respecta al grado de RVU, el más frecuente fue el III, (48,6%). (Figura 9)

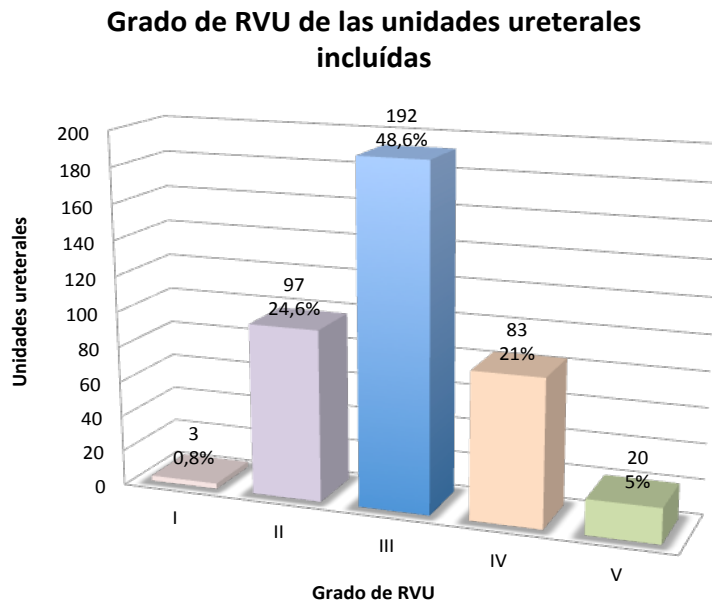


Figura 9. Grado de RVU de las unidades ureterales incluidas.

La mayoría de las unidades ureterales tenían ECO y DMSA normales en el momento del diagnóstico. Un 23,8% presentaban dilatación de grado variable en la ecografía y un 43%, disminución de la FRD en el DMSA. (Figura 10).

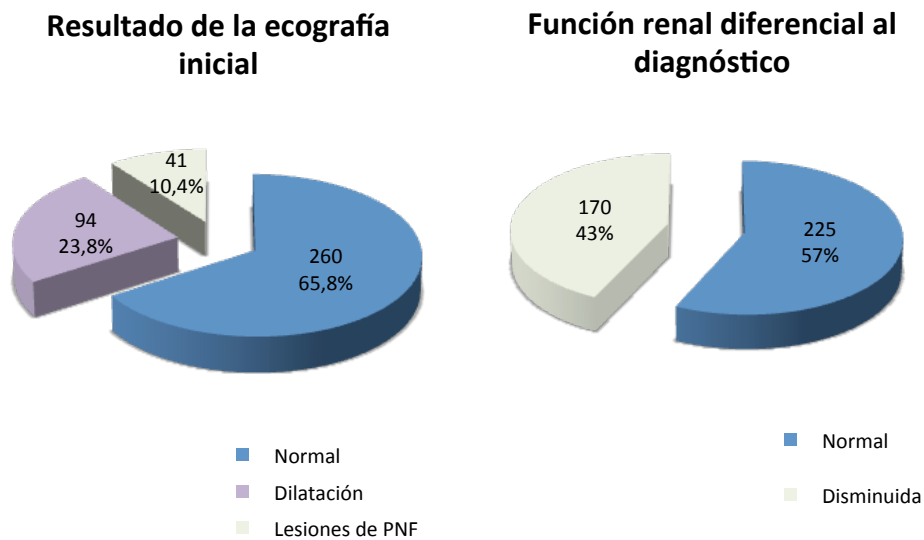


Figura 10. Datos morfológicos y funcionales iniciales.

Clínicamente, 43 casos (10,9%) presentaban clínica de disfunción miccional en el momento del diagnóstico. El estudio urodinámico presentaba alteraciones en 15 de ellos (34,9%). (Tabla 5).

Disfunción del TUI	43
Estudio urodinámico	
Normal	26 (60,5%)
Alterado	15 (34,9%)
No realizado	2 (4,6%)

Tabla 5. Resultado del estudio urodinámico.

La indicación quirúrgica más frecuente fue el mantenimiento del RVU tras un periodo de seguimiento (al menos un año), en el 34,2% de los casos, seguida de cerca por la presencia o progresión de la NR en un 32,7%. La mayor parte de las unidades ureterales se trataron por encima de los 4 años, un 63%. (Figura 11).

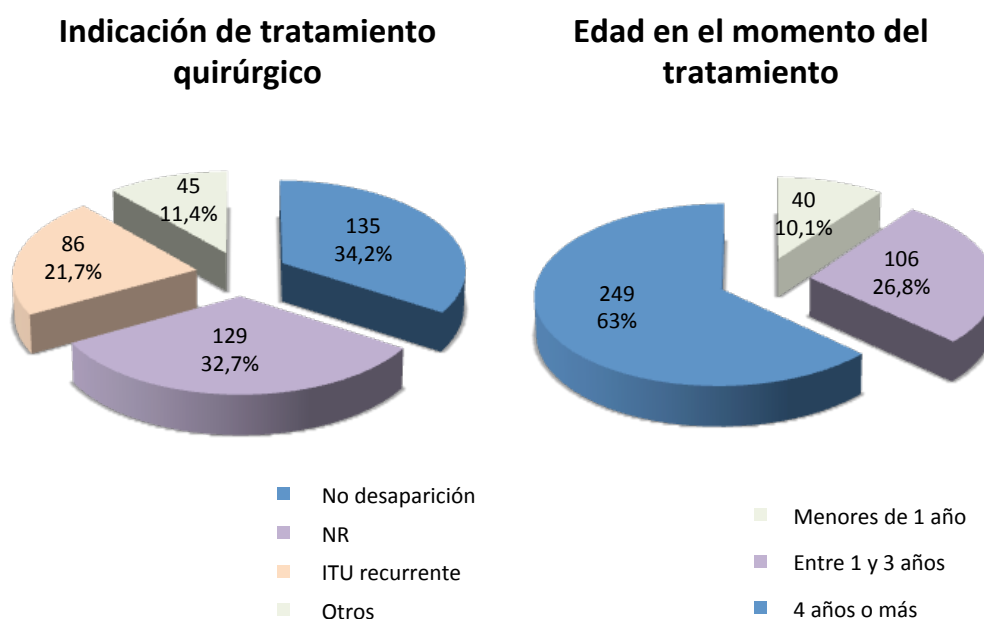


Figura 11. Indicación de tratamiento quirúrgico y edad en el momento del mismo.

El material más utilizado en nuestra serie fue el PTFE con 188 unidades ureterales tratadas (47,6%) (Tabla 6).

Total unidades ureterales	395
Material utilizado	
PTFE	188 (47,6%)
MP	79 (20%)
Dx/HA	128 (32,4%)

Tabla 6. Unidades ureterales intervenidas con cada material.

En 328 unidades ureterales (83%) bastó un procedimiento para resolver el RVU. En 61 (15,4%) se resolvió tras 2 procedimientos y 6 (1,5%) precisaron 3 intervenciones.

Se realizó CUMS o ecocistografía a las 12 semanas del procedimiento en todos los casos, según protocolo de nuestro centro, evidenciando en todos los casos resolución del RVU (criterio de inclusión).

1.2. Datos descriptivos de la recidiva.

Se evidenció recidiva del RVU en 77 unidades ureterales, del total de 395, representando el 19,5%.

Clínicamente, 51 estaban asintomáticos y 26 presentaron ITU en su evolución. El diagnóstico de recurrencia se hizo por estudio cistográfico, CUMS o ecocistografía, al año de la intervención o tras cuadro de ITU. La mayoría de las recidivas correspondieron a un RVU de grado II. (Tabla 7).

Unidades ureterales con recidiva	77
Grado de la recidiva	
I	3
II	49
III	22
IV	4
V	-

Tabla 7. Grado de las unidades ureterales recidivadas.

En 59 (76,6%) de los casos el grado de la recidiva fue menor que el grado del RVU inicial, en 15 (19,5%) era del mismo grado y en 3 (3,9%) el grado de la recidiva fue mayor que el grado del RVU inicial.

De todos ellos, 2 unidades ureterales (2,6%) presentaron nuevas lesiones morfológicas en la ECO de control tras el diagnóstico de recidiva.

Un total de 5 unidades ureterales (6,5%) presentaron deterioro de la función renal en la gammagrafía de control tras el diagnóstico de recidiva; 3 de estos 5 habían tenido ITU y los otros 2 estaban asintomáticos. En 5 casos no se realizó DMSA.

Se decidió reintervenir 49 de las unidades ureterales, optándose por un nuevo tratamiento endoscópico. En 36 unidades ureterales se resolvió el RVU tras 1 o 2 procedimientos (45 y 4 unidades ureterales respectivamente). Lo que supone una tasa de éxito del 73%. En la evolución posterior, en 6 uréteres recidivó de nuevo el RVU, lo que supone una incidencia del 16% en este subgrupo. (Figura 12).



Figura 12. Evolución final de las recidivas.

Resultados

1.3. Relación de la recidiva con el material utilizado.

Centrándonos en el material utilizado, la mayor incidencia de recidiva se dio en el grupo de Dx/HA, un 29,7%, siendo la diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Tomando como referencia el Dx/HA, la OR fue igual a 0,6 con IC (0,31-1,37) para el MP (no significativa) y 0,33 (0,19-0,59) para el PTFE. (Tabla 8) (figura 13).

	PTFE	MP	Dx/HA	Total
Unidades ureterales tratadas	188	79	128	395
No recidiva	165	63	90	318
Recidiva	23	16	38	77
χ^2 $p=0,0006$				

Tabla 8. Recidiva según material utilizado.

Recidiva según material en porcentaje

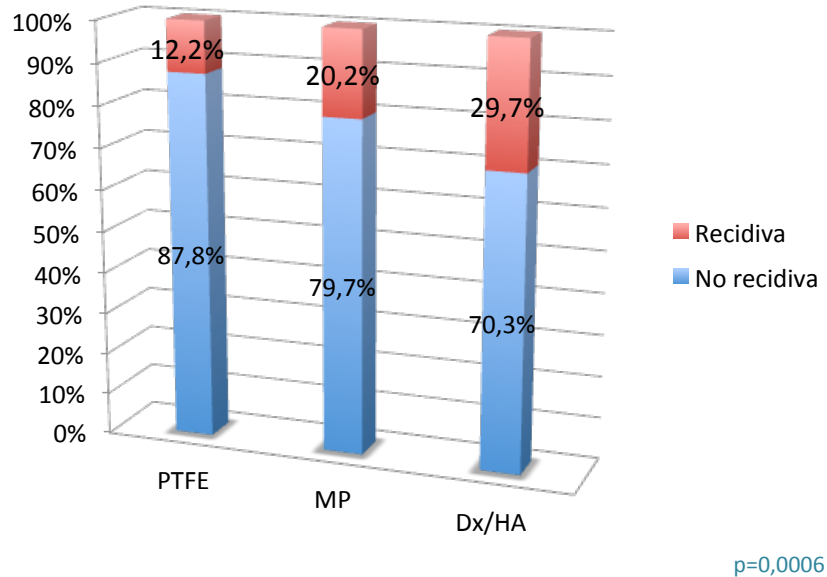


Figura 13. Recidiva según el material utilizado en porcentaje.

1.4. Relación entre recidiva y resto de variables analizadas.

No se encuentran diferencias significativas en la incidencia de recidiva según género, edad al diagnóstico o presentación clínica. (Tabla 9).

	Recidiva	No recidiva
TOTAL	77	318
Género		
Niños	25 (32,5%)	98 (30,8%)
Niñas	52 (67,5%)	220 (69,2%)
χ^2 p=0,89		
Edad al diagnóstico		
Menores de 1 año	39 (50,6%)	146 (45,9%)
Mayores de 1 año	38 (49,4%)	172 (54,1%)
χ^2 p=0,53		
Presentación clínica		
Estudio prenatal	11 (14,3%)	38 (11,9%)
ITU	63 (81,8%)	273 (85,8%)
Hallazgo en control del RVU contralateral	3 (3,9%)	7 (2,2%)
χ^2 p=0,75		

Tabla 9. Recidiva según variables demográficas generales y de diagnóstico.

Tampoco encontramos diferencias significativas en lo que respecta a lateralidad, si es unilateral o bilateral o si se trata de sistemas duplex. No obstante, hay una diferencia significativa en la aparición de recurrencia según el grado inicial de RVU, siendo mayor a medida que aumenta el grado del mismo, con una p de 0,0009. (Figura 14). La OR no fue significativa.

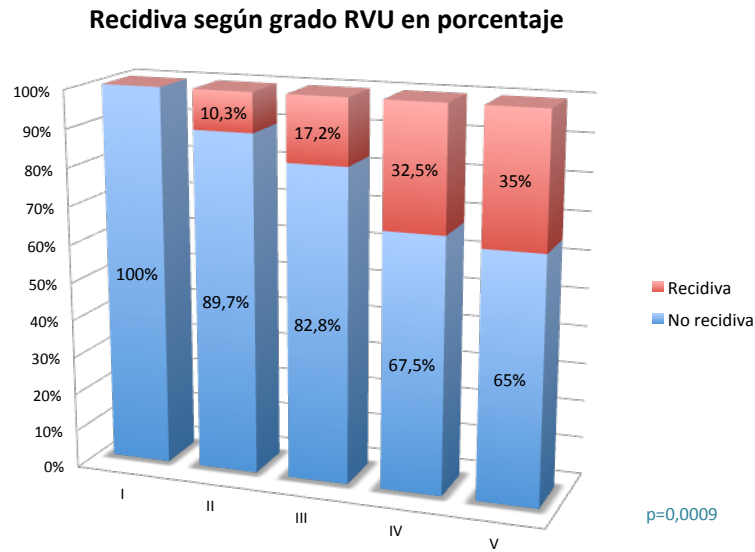


Figura 14. Recidiva según grado de RVU en porcentaje.

En cuanto a los hallazgos en la ECO al diagnóstico (alteraciones morfológicas) y DMSA (alteraciones funcionales), no encontramos asociación significativa con la aparición de recidiva. (Tabla 10).

	Recidiva	No recidiva
TOTAL	77	318
Eco inicial		
Normal	45 (58,4%)	215 (67,6%)
Dilatación	22 (28,6%)	72 (22,6%)
Lesiones de PNF	10 (13%)	31 (9,7%)
χ^2 p=0,87		
Función renal inicial (DMSA)		
Normal	36 (46,7%)	189 (59,4%)
Disminuida	41 (53,2%)	129 (40,6%)
χ^2 p=0,059		

Tabla 10. Asociación de alteraciones en ecografía y DMSA con recidiva de RVU.

No obstante, existe una mayor proporción de pacientes con deterioro de la función renal en el grupo de las recidivas. La regresión logística muestra una mayor

probabilidad de recidiva si la función renal inicial está disminuida, que alcanza la significación estadística, con una OR igual a 1,67 (1,01-2,75).

Hemos encontrado asociación significativa entre reparación del RVU y clínica de disfunción miccional. En 15 de las 43 unidades ureterales que presentaban sintomatología del TUI (34,9%) el RVU reapareció, frente a una recurrencia de 62 unidades ureterales (17,6%) entre aquellas que no presentaban disfunción miccional, ($p=0,013$). (Figura 15). La regresión logística en este caso muestra una OR significativa igual a 2,5 (1,26-4,95).

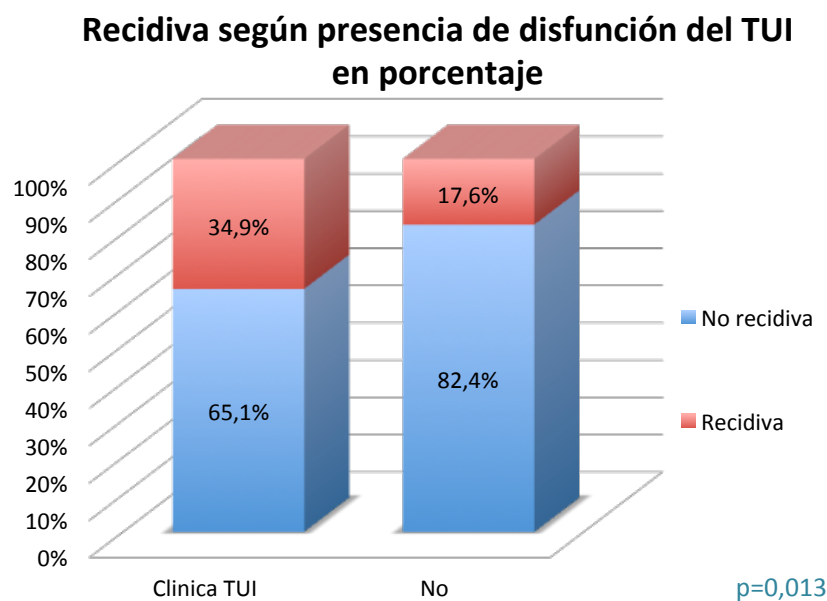


Figura 15. Recidiva según clínica de TUI en porcentaje.

Los resultados del estudio urodinámico reflejaron alteraciones en el 26,5% de las unidades ureterales en las que el RVU reapareció y en el 39,3% de las restantes. (Tabla 11).

	Recidiva	No recidiva
Disfunción del TUI	15	28
Estudio urodinámico		
Normal	11 (73,3%)	15 (53,6%)
Alterado	4 (26,7%)	11 (39,3%)
No realizado	0	2 (7,1%)

Tabla 11. Recidiva según presencia de clínica de disfunción del TUI y datos del estudio urodinámico.

En cuanto a la indicación quirúrgica, en el grupo de recidiva, la más frecuente fue la presencia o progresión de la NR, suponiendo el 39% del total. En el grupo de no recidiva, la indicación más frecuente fue la persistencia del RVU tras un periodo de seguimiento, en el 35,8% de los casos. Estas diferencias no alcanzan la significación estadística. (Tabla 12).

	Recidiva	No recidiva
TOTAL	77	318
Indicación		
No desaparición	21 (27,3%)	114 (35,8%)
NR	30 (39%)	99 (31,1%)
ITU recurrente	16 (20,8%)	70 (22%)
Otros	10 (13%)	35 (11%)
X² p=0,49		

Tabla 12. Recidiva según indicación quirúrgica.

Analizando la edad en el momento de la intervención, encontramos que hay un mayor número de recidivas en las tratadas antes del año de edad, siendo esta diferencia significativa. (Tabla 13) (Figura 16).

	Recidiva	No recidiva
TOTAL	77	318
Edad en la intervención		
Menores de 1 año	14 (18,2%)	26 (8,2%)
Entre 1 y 3 años	22 (28,6%)	84 (26,4%)
4 años o más	41 (53,2%)	208 (65,4%)
χ^2 p=0,0005		

Tabla 13. Recidiva en los diferentes grupos según edad en el momento del tratamiento.

Recidiva según edad al tratamiento en porcentaje

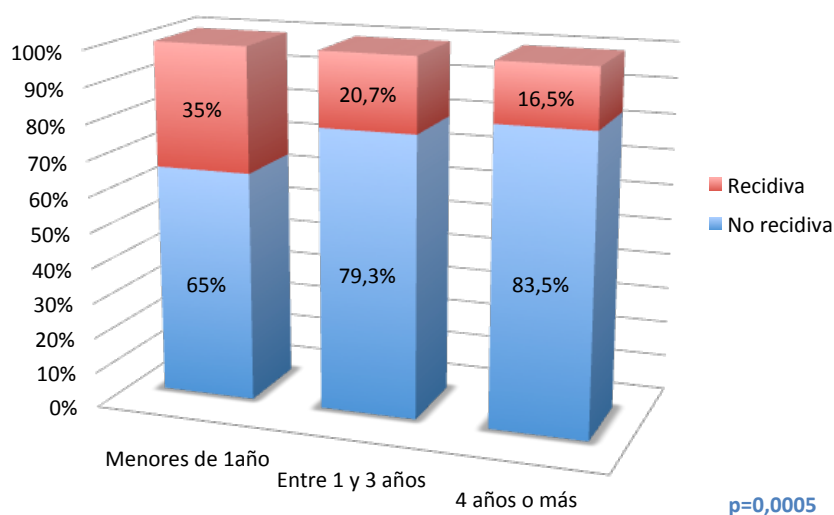


Figura 16. Recidiva según la edad en el momento del tratamiento en porcentaje.

Como resumen podemos decir que se encuentran cuatro variables que presentan asociación significativa con la recurrencia del RVU: el material, el grado de RVU, la presencia de clínica de disfunción miccional y la edad en el momento del tratamiento.

La regresión logística muestra una OR significativa para las variables material (PTFE, factor de protección frente a la recurrencia), y DMSA inicial alterado y presencia de clínica de disfunción miccional (factores de riesgo para la recurrencia).

2. Respuesta a los objetivos secundarios.

2.1 Características de los pacientes y las unidades ureterales incluidas.

Este grupo abarca 463 unidades ureterales correspondientes a un total de 296 pacientes.

Predominaron las niñas y se diagnosticaron antes del año de vida 225 de las unidades ureterales (48,6%) como muestran los siguientes gráficos.

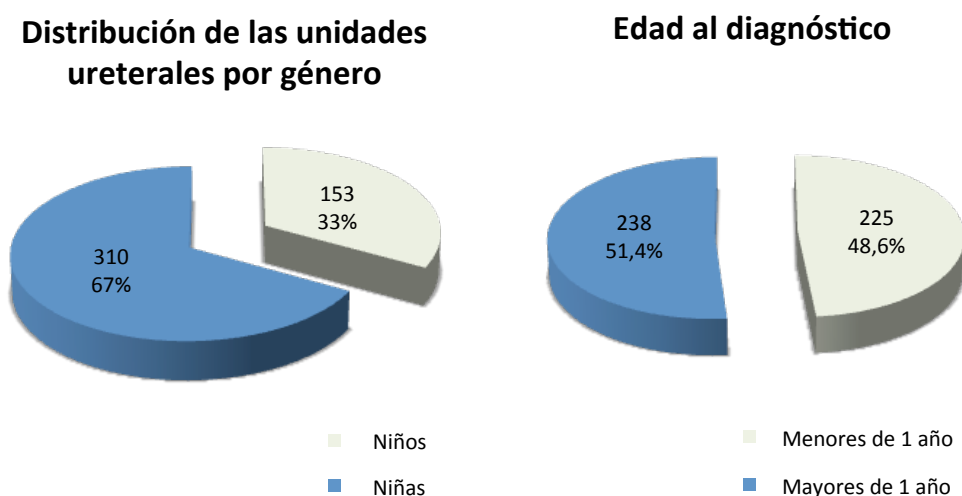


Figura 17. Datos demográficos generales de las unidades incluidas en el estudio de efectividad.

En la mayor parte de los casos, se llegó al diagnóstico de RVU por el estudio tras episodio de ITU. (Tabla 14).

TOTAL	463
Presentación clínica	
Estudio prenatal	66 (14,2%)
ITU	384 (82,9%)
Hallazgo en control del RVU contralateral	13 (2,8%)

Tabla 14. Datos demográficos diagnóstico.

De las unidades ureterales incluidas, 76 (16,4%) correspondían a sistemas dúplex. Las restantes, 190 eran derechas y 197 izquierdas.

El grado de RVU más frecuente fue III, con 222 unidades ureterales (47,9%) (Figura 18). Un 27,2% de las unidades ureterales presentaban RVU de alto grado (IV,V).

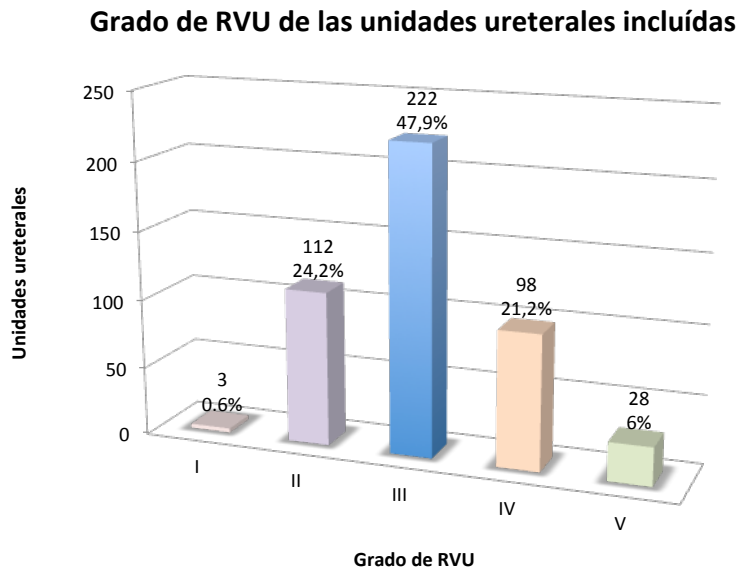


Figura 18. Grado de las unidades ureterales incluidas en el estudio de efectividad.

En más de la mitad de los casos tanto la ecografía como el DMSA iniciales fueron normales, 64,6% y 55% respectivamente. (Figura 19)

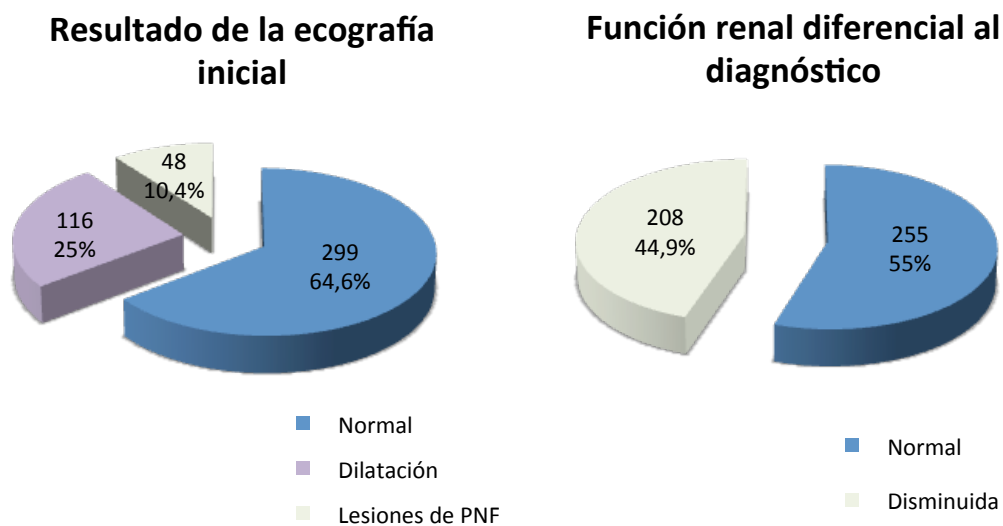


Figura 19. Datos morfológicos y funcionales iniciales.

Resultados

La sintomatología de disfunción del tracto urinario inferior estaba presente en 50 unidades ureterales (10,8%) y en 17 de ellos (34%), se encontraron alteraciones en el estudio urodinámico. (Tabla 15)

	Total
Disfunción del TUI	50
Estudio urodinámico	
Normal	31 (62%)
Alterado	17 (34%)
No realizado	2 (4%)

Tabla 15. Resultados estudio urodinámico.

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico más frecuentes fueron la persistencia del RVU tras un periodo inicial de tratamiento conservador y la aparición o progresión de NR (160 unidades ureterales cada indicación). La mayoría de ellas se intervinieron por encima de los 4 años de edad (60,9%). (Figura 20)

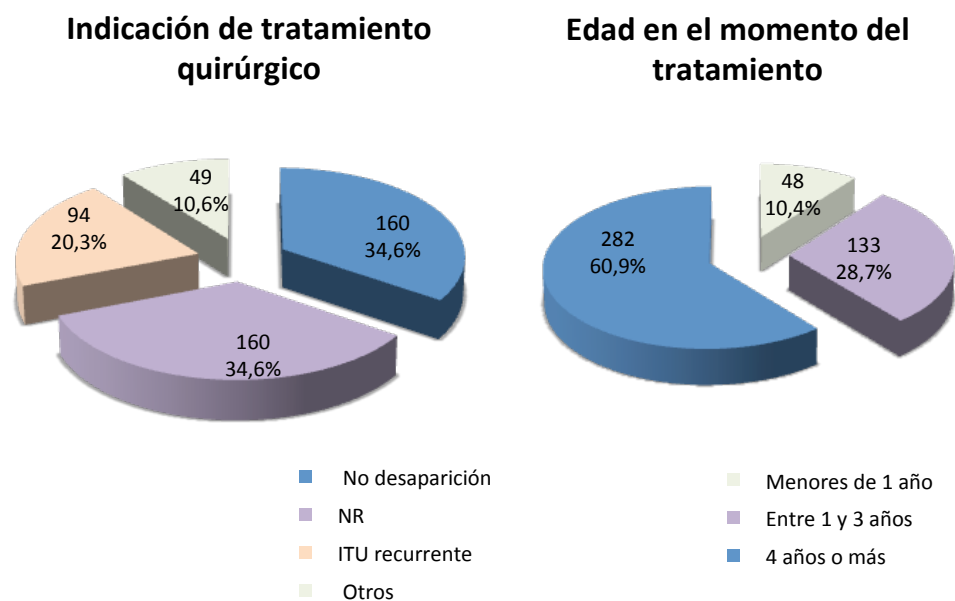


Figura 20. Datos sobre indicación y edad en el momento del tratamiento.

La mayor parte de las intervenciones se realizaron con PTFE como muestra la tabla 16.

TOTAL	463
Material utilizado	
PTFE	203 (43,8%)
MP	90 (19,4%)
Dx/HA	170 (36,7%)

Tabla 16. Materiales utilizados.

2.2 Efectividad global del tratamiento endoscópico.

De las 463 unidades ureterales incluidas, se consiguió la curación del RVU en 420, lo que supone una efectividad del 90,7%.

De las 43 restantes (9,3%), en 14 se realizó uretero-neocistostomía según técnica de Cohen, en 6 se decidió la exeresis de la unidad renoureteral por deterioro de la función y en 23, el RVU disminuyó hasta grados I y II, manteniéndose asintomáticos sin ninguna intervención.

2.3 Efectividad del tratamiento endoscópico según el material utilizado.

Encontramos mayor efectividad del tratamiento endoscópico en los casos tratados con PTFE, como muestra la siguiente tabla.

	PTFE	MP	Dx/HA	Total
Unidades ureterales tratadas	203	90	170	463
Resolución del RVU	195	81	144	420
Fracaso del tratamiento	8	9	26	43
χ^2 p=0,0008				

Tabla 17. Efectividad según material utilizado.

Resultados

Estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas. La figura 21 muestra los resultados en porcentaje. Tomando como referencia el Dx/HA, la OR de el MP no fue significativa, 1,62 (0,73-3,64) pero sí la del PTFE, 4,4 (1,94-10).

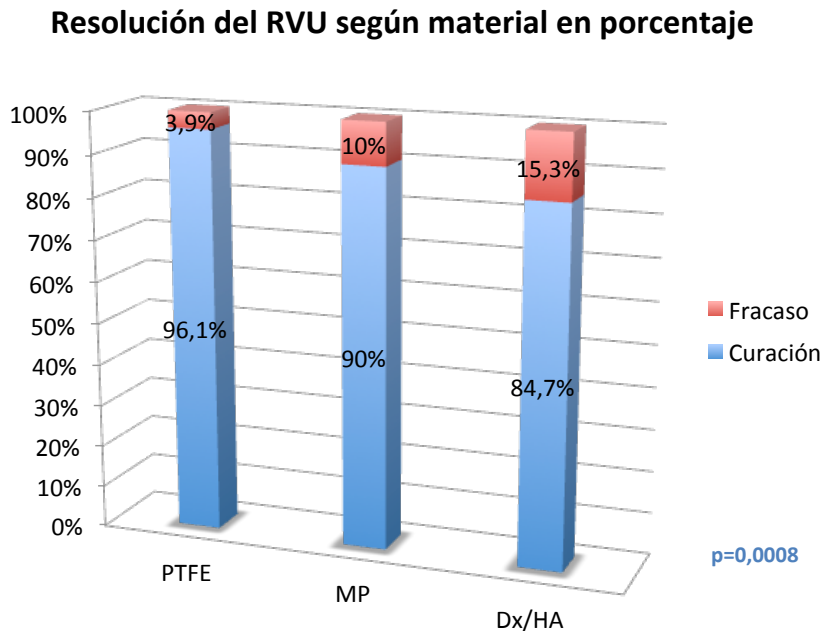


Figura 21. Efectividad del tratamiento según material en porcentaje.

2.4 Relación entre la efectividad del tratamiento y el resto de las variables analizadas.

No se han encontrado variaciones significativas en la efectividad según el género, la edad en el momento del diagnóstico o el motivo del mismo. (Tabla 18).

	RVU resuelto	No resuelto
TOTAL	420	43
Género		
Niños	136 (32,4%)	17 (39,5%)
Niñas	284 (67,6%)	26 (60,5%)
$X^2 p=0,27$		
Edad al diagnóstico		
Menores de 1 año	199 (47,4%)	26 (60,5%)
Mayores de 1 año	221 (52,6%)	17 (39,5%)
$X^2 p=0,23$		

Motivo del diagnóstico		
Hallazgo prenatal	54 (12,9%)	12 (27,9%)
Tras ITU	354 (84,3%)	30 (69,8%)
Control del RVU contralateral	12 (2,9%)	1 (2,3%)
X² p=0,99		

Tabla 18. Efectividad según variables demográficas y de diagnóstico.

No existen diferencias en cuanto a la lateralidad o si se trata de RVU unilateral o bilateral. No obstante la efectividad es menor de manera significativa en el casos de sistemas dúplex frente a simples. (Tabla 19). La OR también fue significativa, 0,36 (0,18-0,72).

	RVU resuelto	No resuelto
TOTAL	420	43
Sistema reno-ureteral		
Simple	358 (85,2%)	29 (67,4%)
Dúplex	62 (14,8%)	14 (32,6%)
X² p=0,0054		

Tabla 19. Efectividad según se trate de sistemas simples o dúplex.

Se aprecia una disminución de la efectividad según aumenta el grado de RVU, aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística. (Tabla 20) (Figura 22).

	I	II	III	IV	V
Unidades ureterales	3	112	221	98	27
Resolución del RVU	3	107	202	86	22
X² p=0,053					

Tabla 20. Efectividad según grado de RVU.

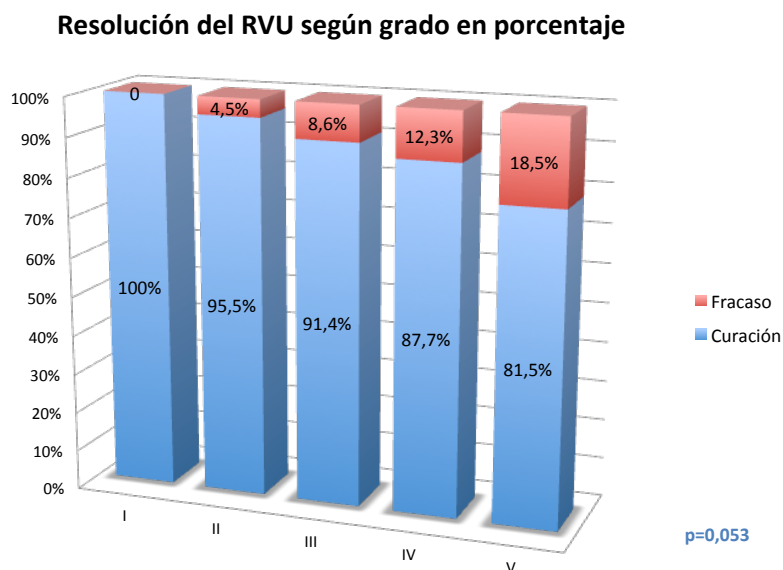


Figura 22. Efectividad del tratamiento según grado de RVU en porcentaje.

No hubo diferencias significativas en la efectividad según la presencia de alteraciones en la ECO o en el DMSA iniciales. (Tabla 21).

	RVU resuelto	No resuelto
TOTAL	420	43
Ecografía inicial		
Normal	275 (65,5%)	24 (55,8%)
Dilatación	100 (23,8%)	16 (37,2%)
Lesiones de PNF	45 (10,7%)	3 (7%)
X² p=0,95		
Función renal inicial		
Normal	236 (56,2%)	19 (44,2%)
Disminuida	184 (43,8%)	24 (55,8%)
X² p=0,29		

Tabla 21. Resolución del RVU en relación a la ecografía y el DSMA iniciales.

Tampoco se hallaron diferencias significativas respecto a la presencia de disfunción del TUI. Encontramos 44 unidades ureterales (10,5%) en el grupo del los RVU resueltos y 6 entre los no resueltos (13,9%). El estudio urodinámico mostraba alteraciones en un porcentaje similar de casos en ambos grupos. (Tabla 22).

	RVU resuelto	No resuelto
Disfunción del TUI	44	6
Estudio urodinámico		
Normal	28 (63,6%)	3 (50%)
Alterado	15 (34,1%)	2 (33,3%)
No realizado	1 (2,3%)	1 (16,7%)

Tabla 22. Efectividad según presencia de clínica de disfunción del TUI y datos del estudio urodinámico.

En cuanto a las variables referentes a la intervención, la efectividad es similar en los diferentes grupos según la indicación del tratamiento quirúrgico. La indicación más frecuente en el grupo de los RVU resueltos es la persistencia del mismo tras un periodo de tratamiento conservador con 145 unidades ureterales (37,1%) seguida de cerca por la NR con 141 unidades ureterales (33,6%). En el grupo de los RVU no resueltos la indicación más frecuente fue la NR en 19 unidades ureterales (44,2%). (Tabla 23).

	RVU resuelto	No resuelto
TOTAL	420	43
Indicación		
No desaparición	145 (37,1%)	15 (34,9%)
NR	141 (33,6%)	19 (44,2%)
ITU recurrente	87 (20,7%)	7 (16,3%)
Otros	47 (11,2%)	2 (4,6%)
χ^2 p=0,51		

Tabla 23. Efectividad según indicación del tratamiento quirúrgico.

El éxito del tratamiento es significativamente mayor cuando la intervención se realiza por encima de los 4 años de edad. (Tabla 24) (Figura 23). La OR no fue significativa.

Edad en la intervención		
Menores de 1 año	42 (10%)	6 (13,9%)
Entre 1 y 3 años	114 (27,1%)	19 (44,2%)
4 años o más	264 (62,9%)	18 (41,9%)
χ^2 p=0,025		

Tabla 24. Efectividad según edad en el momento del tratamiento.

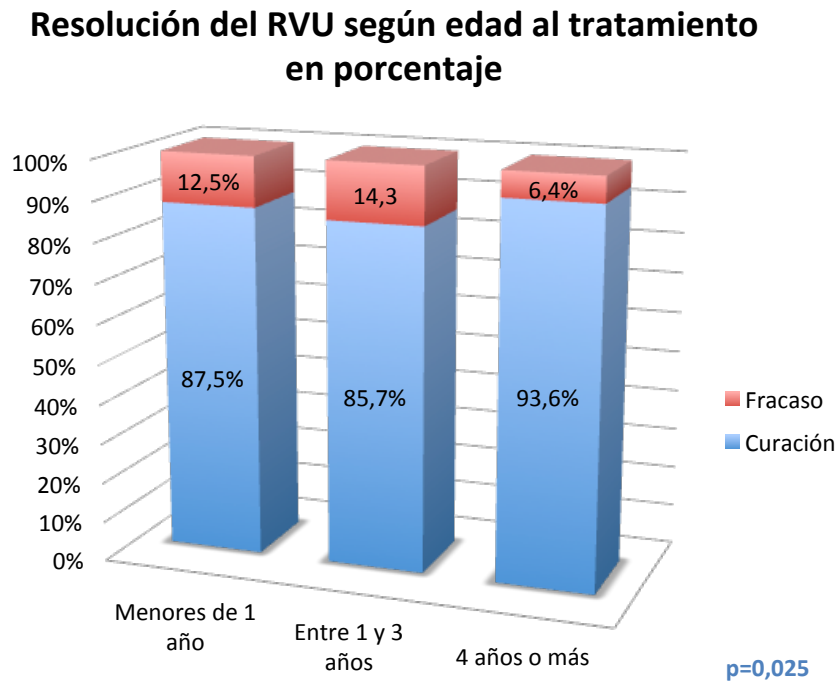


Figura 23. Efectividad según edad al tratamiento en porcentaje.

En resumen, encontramos variables relacionadas con la efectividad del tratamiento, el material, la edad en el momento de la intervención y el tipo de sistema ureteral, dúplex o simple.

En cuanto al análisis de regresión logística, la OR del material (PTFE) y del tipo de sistema alcanzan la significación estadística.

DISCUSIÓN

1º Parte. Recidiva del RVU

La recidiva del RVU es un evento que ha ido despertando progresivamente mayor interés a medida que se ha extendido el tratamiento endoscópico para el reflujo. Se define como la reaparición de RVU tras tener evidencia, mediante prueba cistográfica, de la desaparición del mismo. Los estudios que hacen referencia a este fenómeno citan su incidencia en el contexto de las series de pacientes publicadas en las que existen datos al respecto, o plantean su papel en la aparición de ITU tras la curación del RVU⁷⁸. Solamente un estudio, hasta la fecha, aborda la recidiva del RVU resuelto, analizando variables relacionadas, seguimiento e implicaciones de este hecho¹⁰².

Excluyendo los pacientes que presentan datos de disfunción del miccional, la recidiva del RVU resuelto parece ser un fenómeno casi exclusivo del tratamiento endoscópico, ya que no se ha identificado, salvo casos excepcionales, tras el tratamiento quirúrgico de reimplante ureteral. Asimismo tampoco hay constatación de recidiva del RVU tras tratamiento médico u observacional en el que el RVU se resuelve de manera espontánea durante el seguimiento. Una vez hay evidencia cistográfica de la desaparición del RVU, sea tras seguimiento observacional, tratamiento médico con profilaxis antibiótica o reimplante ureteral, no está descrita la reaparición del mismo. Los pacientes afectados por alteración del TUI merecen una mención aparte, ya que las anomalías, morfológicas o funcionales, vesicales que causan clínica de disfunción, se relacionan con peor respuesta y evolución del RVU en general^{58,59}. En este subgrupo de pacientes, si no se resuelve la disfunción, el RVU puede reaparecer después de un tratamiento exitoso. Se plantea que este RVU no sea considerado primario, sino

secundario a las alteraciones de la función vesical. No obstante no todos los pacientes con disfunción del TUI podrían englobarse en este grupo, ya que hay algunos en los que el tratamiento exitoso del RVU supone una mejoría en la clínica del TUI como se expondrá más adelante.

1. Recidiva del RVU en relación al material utilizado

Como hemos reflejado en el apartado de “Resultados”, la incidencia global de recidiva en la serie presentada es del 19,5%. Las referencias bibliográficas que presentan datos de recidiva, o evolución a largo plazo, lo hacen en el contexto de series de pacientes, en las que se utilizó un único material, o bien revisan los resultados con varios materiales, en bibliografía o en series propias, pero sin comparar estadísticamente los datos^{94,104}.

En el caso del PTFE, la incidencia en nuestros datos se reduce al 12,2%. En la literatura, dos trabajos estudian la aparición de recidiva tras inyección de PTFE, mediante realización de cistografía de control, por protocolo, en todos los pacientes. En uno de ellos se realiza a los 10 años de la intervención evidenciando una tasa de recurrencia del 5%¹⁰¹ y en otro trabajo del mismo autor, en el que analiza únicamente los RVU de grado IV y V de su serie, refleja una incidencia del 1,2%¹⁰⁵. Refieren que realizan cistografía de control a los 3 y a los 10 años. No obstante incluye en este apartado pacientes en los que el RVU disminuyó de grado pero no se resolvió mediante tratamiento endoscópico, sin especificar la evolución posterior.

Estos datos, por tanto, son difícilmente comparables a nuestros resultados, pero coinciden en que el PTFE presenta la incidencia más baja de recurrencia frente al resto de materiales.

En el caso del MP, en nuestra serie la recidiva ascendió al 20,2%. Dodat¹⁰⁶ en 2004 recoge los datos de un estudio multicéntrico realizado en Francia, donde la incidencia de recidiva asciende al 28,9% de los uréteres, tras un seguimiento de entre 5 y 8 años. No obstante, este estudio incluye una población heterogénea (RVU primarios y secundarios, pacientes que habían recibido tratamientos previos, etc) y además no especifica si se hace por protocolo prueba cistográfica de control durante el seguimiento.

Tres artículos recogen la incidencia de recidiva en pacientes tratados con Dx/HA mediante realización de CUMS de manera rutinaria tras la intervención, que oscila entre el 12 y el 26%^{97,99,100}. En nuestros datos, la recurrencia con Dx/HA alcanzaba el 29,7%.

En el resto de estudios que tratan el tema de la recidiva, la CUMS no se realizaba de manera rutinaria tras comprobar el éxito del tratamiento, sino que se reservaba para los pacientes que presentaban ITU en su evolución posterior. Por tanto no se identificaría en ellos una posible recidiva silente. Tampoco se realiza un DMSA en estos pacientes asintomáticos, por lo que no sería posible identificar un empeoramiento en la FRD que pudiera estar asociado con una virtual recidiva.

Por tanto el disponer de una serie amplia en la que los pacientes han sido tratados por los mismos cirujanos con los mismos criterios difiriendo únicamente en el material utilizado nos permite afirmar, a la vista de las diferencias estadísticamente significativas evidenciadas, y, a pesar de los sesgos inherentes al diseño retrospectivo del estudio, que el Dx/HA y el MP se encuentran en clara desventaja en lo que a recurrencia se refiere frente al PTFE.

Probamos así la hipótesis inicial, ya que el material utilizado tiene una influencia significativa en el desarrollo de recidiva, siendo esta estadísticamente mayor en los pacientes tratados con el Dx/HA y el MP. El PTFE se presenta como el material con menos probabilidades de estar asociado a recidiva con una incidencia del 12,2% en nuestros datos, frente al 19,5% de la serie global.

Hay pocas teorías sobre la fisiopatología de la recidiva del RVU en el paciente sin disfunción miccional. La mayoría de autores se centran en el tipo de material utilizado ya que se plantea que el uso de un material reabsorbible puede ocasionar una recidiva del RVU cuando la desaparición del mismo cambia de nuevo la morfología de la UUV, a pesar de que se haya generado una reacción inflamatoria local con proliferación de fibroblastos y desarrollo de tejido conectivo a nivel local, en el lecho de la inyección¹⁰⁷.

Podría decirse que el efecto inmediato en la resolución del RVU depende del cambio morfológico que se produce en la UUV con la inyección del material. El que este efecto se mantenga a largo plazo, podría depender de que el material no se desplace o se reabsorba o en caso de que así ocurra, de que la reacción inflamatoria y la inducción a la fibrosis y proliferación celular local sea suficiente como para mantener la modificación anatómica, no sólo del meato, sino globalmente de toda la UUV.

En los casos de fracaso del tratamiento endoscópico en los que se ha realizado reimplante ureteral, el estudio anatomopatológico de las uniones uretero-vesicales resecaadas presenta marcadas diferencias. En nuestro centro se ha evidenciado que la disección de los uréteres durante la cirugía, es marcadamente más difícil en los casos tratados con PTFE, que se encuentran más adheridos a los tejidos circundantes. En los casos tratados con MP y sobre todo con Dx/HA, esta disección es más sencilla y presentan una menor fibrosis¹⁰⁸.

En el análisis al microscopio, la proliferación de tejido conectivo es marcadamente superior en el caso del PTFE. Se evidencia también un mayor encapsulamiento de las partículas respecto a las muestras de uréteres tratados con MP y Dx/HA y presencia de células gigantes de cuerpo extraño. El Dx/HA fue el material que presentó los cambios mas leves en comparación¹⁰⁶. Stenberg y colaboradores¹⁰⁷ describen cambios similares con el Dx/HA.

Aparte de la diferencia entre los materiales utilizados respecto a su potencial para ser reabsorbidos, existen otras características que podrían influir sobre la aparición de recidiva, cuyo papel estaría por esclarecer.

El tamaño de las partículas, o la biocompatibilidad de los materiales, ambos marcadamente menores en el PTFE, como expuesto en la introducción, podrían determinar que se generara una reacción inflamatoria a cuerpo extraño mayor en los pacientes en los que se utiliza este material, que modificara la UUV de manera más estable que con los otros materiales.

Existe un estudio que compara el éxito del tratamiento con dos compuestos de Dx/HA que difieren únicamente en el tamaño de las microesferas de dextramero, sin hallar mejores resultados con un menor tamaño de las partículas, lo que restaría importancia al factor tamaño. No obstante no aportan datos sobre el resultado a largo plazo¹⁰⁹.

La manera de aplicación es otra de las diferencias entre el PTFE y el MP, que requieren pistola de presión dada su alta viscosidad, y el Dx/HA que se realiza con la presión de una jeringuilla normal. En apariencia la aplicación de los dos primeros materiales es más compleja lo que podría determinar una mayor probabilidad de malposición del habón de inyección. No obstante, el hecho de necesitar una mayor presión podría hacer que la técnica fuera más precisa. El Dx/HA al ser más fluido podría difundir con

más facilidad en los tejidos circundantes provocando que el habón no fuera tan marcado como el que se produce con el PTFE o el MP. No obstante, este efecto tendría una expresión en la efectividad inicial del tratamiento y difícilmente su influencia, si es que la hubiera, podría determinar un efecto tardío como la aparición de la recidiva. La mayor dificultad técnica que implica el uso de la pistola de presión, hace poco probable esta teoría. En ocasiones, se evidencia durante la inyección, que a pesar de un correcto posicionamiento de la aguja, el habón no se empieza a formar en la posición deseada, precisando mínimos reajustes de la aguja para conseguir el habón ideal. Este hecho ha sido subjetivamente identificado por los cirujanos del servicio, pero sin llegar a constatar diferencias entre los distintos materiales. Sería necesario recoger estas mínimas variaciones e impresiones en la hoja quirúrgica para poder analizar sus implicaciones en la efectividad o aparición de recurrencia, ya que como el habón finalmente queda en la posición deseada y el resultado es satisfactorio, hasta ahora no se había prestado especial importancia a esta particularidad.

En cuanto a los posibles sesgos de estos resultados, aparte de los derivados del diseño retrospectivo del estudio, podrían derivarse también de un factor en el que los grupos de comparación según el material, presentan diferencias. Este factor es el hecho de que los pacientes que se sometieron a tratamiento con PTFE fueron los primeros en la secuencia temporal, los MP intermedios, y en los que se realizó el procedimiento con Dx/HA, los últimos.

En esta secuencia temporal en la realización de la técnica, hay que tener presente el efecto de curva de aprendizaje. Podría decirse que los primeros casos realizados estarían asociados a una mayor incidencias de recidivas por algún factor inherente a la técnica que se mejorara en los casos sucesivos. Este sesgo, no obstante, tendría más

influencia en el caso de la efectividad del tratamiento, más que en el caso de aparición de recidiva que es un evento posterior. Aún en el supuesto de que pudiera tener influencia en el mismo, este efecto no afectaría los resultados presentados, porque han sido precisamente los últimos casos entre los que hubo una mayor incidencia de recidiva.

Otro posible sesgo derivado de esta secuencia temporal, es que el periodo de seguimiento de los últimos pacientes intervenidos ha sido menor por lo que podría aparecer una menor incidencia de recidiva en los mismos, al dar menos tiempo a que se manifieste. Para paliar este efecto se excluyeron pacientes que no habían hecho un seguimiento mínimo de tres años, lo que nos permite detectar la mayoría de recidivas en la prueba cistográfica de control al año de seguimiento. Cerca del 80% de los casos (60 de 77) se diagnosticaron en los primeros 3 años del seguimiento. De nuevo este sesgo no afectaría los resultados ya que precisamente en los últimos casos, los correspondientes a Dx/HA es donde se ha encontrado una mayor incidencia de recidiva.

El material utilizado es, por tanto, un factor clave en la aparición del recidiva del RVU. Actualmente el único materia aceptado por la Agencia Americana del Medicamento (FDA), para el tratamiento endoscópico del RVU es el Dx/HA. Este material es el que presenta unas características que se consideran, en estudios experimentales, más seguras para su uso en este tipo de patologías¹¹⁰. Las complicaciones evidenciadas con los otros materiales en la literatura, sobre todo el riesgo de migración a distancia, con formación de granulomas de cuerpo extraño en modelos experimentales en animales, desaconsejan la continuación de su uso en humanos, a pesar de los resultados globales de efectividad que se discutirán en puntos posteriores^{84,85}.

Los presentes datos sobre incidencia de recidiva del RVU resuelto, sumados a los resultados globales de efectividad según materiales, destacan la importancia de continuar con la búsqueda de un material que reúna las condiciones de seguridad del Dx/HA y los resultados inmediatos y a largo plazo del PTFE.

2. Relación entre recidiva y el resto de variables analizadas

Además del material, se han encontrado otras variables que tienen influencia en la aparición de recidiva.

En cuanto a las características del paciente, no se han encontrado diferencias significativas entre aparición de recidiva y género, siendo esta globalmente similar en ambos grupos. La literatura recoge una mayor incidencia de disfunción del TUI en niñas y de RVU de alto grado en niños, lo que podría generar diferencias en cuanto a la efectividad inicial del tratamiento, que se discutirán más adelante y que podrían hacer también que la aparición de recurrencia fuera similar en ambos grupos por los factores mencionados.

La edad al diagnóstico no parece influir en la reaparición del RVU. No encontramos una mayor incidencia de recidiva del RVU en los pacientes diagnosticados en el primer año de vida, frente a los que se diagnosticaron en etapas posteriores.

En cuanto a la lateralidad del RVU, no hay diferencias significativas en la aparición de recidiva entre unidades derechas o izquierdas y tampoco la bilateralidad parece influir en su aparición.

Los sistemas dúplex presentan una mayor incidencia de recidiva que no alcanza la significación estadística. La peculiar morfología de las UUV en ellos, puede ocasionar que la fibrosis e inflamación que tiene lugar tras la inyección subureteral sea suficiente

para modificarlas de manera definitiva una vez resuelto el RVU, aunque inicialmente, la técnica sea más compleja en estos pacientes.

La presencia de lesiones morfológicas iniciales y alteración de la función renal en el momento del diagnóstico presentan una asociación no significativa con la recurrencia.

No obstante, la OR calculada en base al resultado del DMSA inicial, sí es significativa, expresando que la presencia de afectación de la función renal actúa como factor de riesgo para la reaparición del reflujo. Ambos eventos son más frecuentes en el caso de RVU del alto grado lo que per se está asociado a la recidiva, como expuesto

previamente, por lo que los resultados evidenciados pueden estar interrelacionados.

El efecto negativo, tanto en el resultado de la intervención sobre el RVU como en su evolución posterior, de la presencia de disfunción del TUI, es un dato ampliamente documentado^{58,59}. En nuestro estudio, la incidencia de disfunción miccional se eleva hasta el 19% en los casos de recidiva, frente al 8% en los casos de curación, diferencia estadísticamente significativa como expuesto previamente. Llama la atención el hecho de que en el grupo de pacientes en los que no recidivó el RVU, el estudio urodinámico fue normal en 11 de los 28 casos con presencia de síntomas de disfunción miccional en

la historia clínica. Asimismo, en el grupo en los que el RVU recidivó, el estudio urodinámico presentaba alteraciones en solo 4 de los 15 casos. Estos datos apuntan a la importancia de la historia clínica en el diagnóstico de la disfunción del TUI porque, incluso con estudio urodinámico normal, existe un aumento de las posibilidades de recidiva del RVU. Todo esto permite replantear la necesidad de realizar un estudio urodinámico completo en estos niños, ya que es un estudio invasivo, que puede estar dificultado por la corta edad de los pacientes, que en ocasiones hace necesario la realización del mismo bajo sedación, o en el que los resultados pueden estar

comprometidos por mala colaboración. Por estos motivos y visto que los pacientes aún con estudio urodinámico normal, a pesar de tener clínica del TUI se pueden beneficiar del abordaje uroterápico, se podría limitar la indicación del mismo a los casos más complejos con peor respuesta al tratamiento. La flujometría, técnica no invasiva de sencilla realización, permite tener datos iniciales que sugieren el tipo de disfunción y conjuntamente con la clínica, plantear una estrategia terapéutica. Consideramos que la uroterapia es fundamental en este grupo de pacientes.

La uroterapia se define como el conjunto de medidas higiénicas y farmacológicas destinadas a mejorar los hábitos urinarios y la función del TUI¹⁰³. En este abordaje cobran especial importancia las medidas destinadas a conseguir unos buenos hábitos miccionales, ya que solas o en combinación con tratamientos farmacológicos, suponen una importante mejoría en estos niños, no solo en lo que respecta a su sintomatología, sino también en cuanto a la disminución de ITUs y mejoría de su RVU. En 7 pacientes con estas características, en los que el RVU inicialmente bajo de grado tras la intervención, este acabó por desaparecer tras la instauración de un abordaje uroterápico adecuado.

En lo que respecta a la incidencia de recidiva en función de la indicación de la intervención sobre el RVU, encontramos que esta es menor cuando el tratamiento endoscópico se realiza por no desaparición del RVU o por tratamiento simultáneo del meato contralateral. Estas diferencias, no obstante, no tienen significación estadística. En general los RVU de alto grado van asociados con mayor frecuencia a la presencia de NR por lo que, generalmente, tienden a tratarse de manera más precoz. Cuando la indicación es por NR, la incidencia de recidiva es mayor, lo que también puede estar asociado con el grado de RVU y la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales

pero estos datos no alcanzan tampoco la significación estadística. Los grupos de pacientes que se tratan por persistencia del RVU a lo largo del tiempo, o las unidades que se tratan por intervención simultánea del meato contralateral, se podrían englobar en un grupo de RVU de mejor pronóstico a largo plazo, ya que suelen ser de bajo grado y no cursan con ITU de repetición o NR que precipite su tratamiento y además son niños que se tratan en edades posteriores, ya que se ha esperado un periodo de tiempo de al menos un año para comprobar que el RVU no se modifica. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los pacientes tratados en el primer año de vida. De 39 pacientes, 14 recidivaron, lo que supone una incidencia del 35,9 % frente al 19,5% de recurrencia en los datos globales. El tratamiento del RVU en edades tempranas, va asociado al diagnóstico del mismo de manera precoz o incluso prenatal. Suelen ser RVU de alto grado, lo que se asocia, per se, a una mayor recurrencia, como hemos referido. En este subgrupo de pacientes en concreto, 29 correspondían a RVU de grado IV y V, lo que supone un 74,4% frente al 26,1% de RVU de estos grados en toda la serie.

Además, estos pacientes suelen presentar precozmente datos que desembocan en la indicación quirúrgica, como la aparición o progresión de la NR o las ITUs de repetición. En nuestros datos, 26 de ellos, un 66,7%, presentaban disminución de la FRD al diagnóstico, mientras que en la serie global este porcentaje es del 43%. En 24 de ellos la indicación quirúrgica fue por NR, que supone un 61,5% de todas las indicaciones, frente al 32,7% de los datos generales. Estos datos también se asocian a un ligero, aunque no significativo, aumento de la recidiva.

No es frecuente, no obstante, el tratar pacientes en el primer año de vida, ya que las actuales indicaciones y guías de abordaje del RVU, recomiendan un manejo

conservador durante el primer año tras el diagnóstico salvo que aparezcan ITUs de repetición^{62,66}. A día de hoy, los estudios apuntan a que, en este primer año, hay posibilidades de que el RVU pueda disminuir en grado, siguiendo el camino hacia la resolución espontánea, que incluso puede oscilar entre el 30 y el 50% en el caso de los RVU de grado III y superior³⁶. A diferencia de lo que ocurría en los primeros años que abarca nuestra serie, en la actualidad se plantea que las lesiones renales presentes en el momento del diagnóstico, en el primer año de vida, sin una ITU previa, probablemente sean debidas a una hipoplasia/displasia renal ya presente al nacimiento, sin que el tratamiento quirúrgico del RVU vaya a suponer una mejoría de la misma⁴⁵.

Aparte de las diferencias iniciales en este subgrupo de pacientes mencionadas previamente, otra posible explicación de la mayor incidencia de recurrencia en estos niños podría ser inherente a la dificultad técnica en la realización de la intervención en pacientes de corta edad, ya que son, en muchos casos, RVU de alto grado con meatos muy distorsionados. Se ha evidenciado una menor efectividad del tratamiento inicialmente, y a posteriori, una mayor incidencia de recidiva. Además estos pacientes tienen más evolución posterior por delante para detectar una posible recidiva.

La incidencia de recidiva disminuye marcadamente en los pacientes tratados por encima del año de vida, más aún a partir de los 4 años. Habría que plantearse si un cambio en la morfología de la UUV con el crecimiento podría contribuir a esta incidencia aumentada de aparición de recidiva del RVU a menor edad en el momento del tratamiento. A pesar de que los cambios madurativos en el meato ureteral tienen tendencia a corregir de manera natural el RVU, en estos casos en los que la arquitectura del mato ha sido modificada por la inyección subureteral, el crecimiento

podría desembocar en una malposición o distorsión del habón en los materiales irreabsorbibles o pérdida de sostén del tejido conectivo generado por el Dx/HA, que provocara la reaparición del RVU. De nuevo el hecho de que hay más tiempo de evolución y seguimiento en los niños de menor edad puede influir en que se detecten más recidivas en este grupo de pacientes. No obstante, cerca del 80% de los casos de recidiva (60 de 77) fueron diagnosticados en los 3 primeros años, como citado previamente, lo que permitiría descartar el posible efecto sesgo de este dato.

Tras analizar los factores que podrían tener relación con una mayor incidencia de recidiva, se aprecia una cierta similitud con la influencia de los mismos factores sobre la efectividad inicial del tratamiento endoscópico tal como recoge la literatura⁷⁸.

Los casos de RVU de alto grado, con presencia de NR y clínica de disfunción del TUI, tratados antes del año de vida, se asocian a una efectividad menor del tratamiento y, como hemos presentado en nuestros resultados, también a una mayor incidencia de recidiva.

3. Seguimiento y evolución del RVU recidivado

La realización del estudio cistográfico al año de la resolución del RVU mediante tratamiento endoscópico permitió tener los datos globales sobre aparición de recidiva.

En la actualidad existe cierta discrepancia sobre el seguimiento de este grupo de pacientes. Los datos demuestran que 51 de los 77 casos, el 66,2%, se encontraban asintomáticos. De ellos, sólo uno presentaba deterioro en la función renal. Los restantes casos fueron diagnosticados por una ITU y 4 de ellos presentaban deterioro en la gammagrafía. Habría que plantear si dada la invasividad del estudio cistográfico, es realmente necesaria la realización del mismo, ya que si los pacientes, aún con recidiva, están asintomáticos y con función renal conservada, se podría optar por no

tratar el RVU. No obstante, perderíamos la evolución posterior para saber si estos RVU recidivados realmente llegan a desaparecer con el tiempo. Del mismo modo que se propone actualmente el “top-down” en el diagnóstico y valoración inicial tras un episodio de ITU para la detección del RVU¹¹¹, otra opción sería realizar un DMSA de control tras un periodo determinado en pacientes asintomáticos, sin episodios de ITU. De este modo podríamos evaluar la función renal a lo largo del tiempo. Sólo en el caso de aparición de nuevas lesiones en este estudio, estaría indicado la realización de una prueba cistográfica para detectar un posible RVU susceptible de tratamiento.

Únicamente 2 de los 5 pacientes con empeoramiento de la función renal tenían nuevas lesiones morfológicas asociadas, por lo que quizá la ECO no sería el mejor método para este control a largo plazo. En la actualidad, parece cobrar mas importancia la aparición de ITU, que desemboquen en lesión parenquimatosa permanente, que el hecho de que coexista el RVU, a la hora de predecir la evolución en la función renal de estos niños. De esta manera, cada vez ganan más peso las medidas en busca de evitar la ITU y controlar la NR, más allá de la presencia o no de RVU^{112,113,114}.

4. Manejo de la recidiva de RVU

Los resultados de este estudio nos permiten hacer algunas reflexiones sobre el manejo posterior de la recidiva y sus implicaciones.

Como hemos mencionado, la recidiva del RVU es un evento poco estudiado y no hay actualmente recomendaciones sobre su abordaje. No está claro si deben primar las mismas indicaciones para volver a tratar o vigilar que en el RVU diagnosticado de novo. Podría ser que el hecho de haber modificado ya de alguna manera la anatomía de la UUV favorezca la evolución hacia la resolución espontánea del mismo o por el contrario perpetúe las características refluyentes del uréter.

Indiscutiblemente, la presencia o aparición de novo de disfunción del TUI es un factor a tener en cuenta, ya que está ampliamente documentada su relación con un peor resultado en el tratamiento del RVU, peor evolución funcional de la unidad uretero-renal afectada y aparición de recidiva del RVU secundaria a esta disfunción. Es fundamental identificar y tratar adecuadamente estos pacientes para mejorar su pronóstico final⁵⁹.

En todos los casos de recidiva se realizó nueva ecografía y estudio gammagráfico. Con estos datos, el grado de reflujo y la presencia o no de ITU se tomó una decisión consensuada con los padres sobre volver a intervenir u optar por tratamiento observacional o médico.

A la vista de la evolución posterior reflejada en el apartado de “Resultados”, la efectividad del tratamiento endoscópico de rescate de RVU recidivado es del 75,5%, que entra en el rango de los datos publicados de efectividad en el RVU de novo, que oscilan entre el 68 y 92% dependiendo fundamentalmente del grado⁷⁸. Es una cifra levemente inferior a la reflejada en nuestra serie, pero aún así supone un importante porcentaje de éxito.

Sobre estos casos resueltos por segunda vez, se encontró una incidencia de nueva recidiva del 16%, que es inferior a la encontrada sobre los RVU tratados por primera vez.

En cuanto a los casos en los que se decidió tratamiento médico, la mitad de ellos presentaron resolución espontánea del RVU y en las restantes 14 unidades ureterales en los que persistía, sin aparición de ITUs ni deterioro de la función renal, se planteó la retirada del antibiótico y el manejo meramente observacional con una evolución satisfactoria de los mismos.

Parece lógico por tanto aplicar las mismas pautas que en el tratamiento del RVU de novo a la hora de decidir el manejo de estos pacientes. La presencia de ITUs y el deterioro de la función renal van a ser determinantes para optar por una opción quirúrgica y la efectividad del tratamiento endoscópico en estos casos permite que se pueda plantear como primera línea terapéutica antes del reimplante ureteral. La participación activa de los padres en la toma de decisiones es en estos casos fundamental ya que la evolución posterior, como ha sido expuesto, es muy variable y los padres deben saber que incluso en los casos en los que no se realiza ninguna intervención, el RVU se resuelve o se mantiene sin ningún impacto en la función renal o en la aparición de ITU a largo plazo.

5. Implicaciones de la recidiva del RVU

Un hecho particular sobre la recurrencia del RVU resuelto, es su relación exclusiva con el tratamiento endoscópico. ¿Realmente es posible que el RVU no reaparezca una vez resuelto tras manejo observacional o médico o tras reimplante ureteral? La aparición del tratamiento endoscópico y su progresiva extensión en los distintos servicios de cirugía pediátrica y urología ha ido acompañada de la realización de una serie de pruebas de seguimiento, de manera exhaustiva, para monitorizar estrechamente tanto los resultados iniciales como la evolución posterior. En los primeros casos realizados no es infrecuente encontrar varios controles cistográficos anuales en estos pacientes, que no se realizaban en caso de cirugía de reimplante. Ya que hemos visto que la recidiva de RVU es un evento, la mayor parte de las veces, asintomático y sin repercusión clínica ni alteración de la función renal en estos pacientes, cabe plantearse si un seguimiento igualmente estrecho de otros grupos de pacientes con RVU resuelto tras manejo conservador o cirugía de reimplante, evidenciaría recidiva del RVU

también en ellos. Si bien parece menos probable en el caso de la cirugía de reimplante abierto, en los casos de resolución espontánea, los factores que hacen que aparezca la recidiva en los pacientes sometidos a tratamiento endoscópico, podrían también influir en una posible reaparición del RVU en pacientes que no han sido tratados de manera quirúrgica. No obstante, la proporción de pacientes con RVU inicialmente de alto grado y NR es probable que sea menor en el grupo de manejo conservador que en el de tratamiento quirúrgico. Un estudio que evaluara a largo plazo los pacientes con estas características, que no han sido tratados quirúrgicamente, pero en los que el RVU se resuelve de manera espontánea sería interesante, pero no se justifica en la medida que supone la realización de una prueba invasiva como es la cistografía en pacientes, por lo demás, asintomáticos. Sin embargo, si realmente no hubiera recidiva del RVU en pacientes que evolucionaron hacia la curación de manera espontánea (lo que podemos deducir del hecho de que tampoco hay evidencia de ITU o progresión de la NR que pudieran atribuirse a RVU a posteriori en estos pacientes), se deduce que el subgrupo de pacientes en los que el tratamiento fracasa o recurren a lo largo de su evolución, tiene las características de los RVU que no van a mejorar o resolverse en el tiempo de manera espontánea, y el tratamiento endoscópico supondría una mejora sólo parcial o temporal en estos casos, lo que por otra parte podría ser suficiente en muchos de ellos, como hemos visto en la evolución posterior.

Se plantearía entonces la cuestión de si el tratamiento endoscópico corrige definitivamente el RVU o solo temporalmente hasta que el crecimiento y la maduración de las estructuras anatómicas y funcionales involucradas en el RVU acaban de asentar el mecanismo antirreflujo y hacen que se mantenga esta corrección inicial.

Podría ser que las variaciones anatómicas y funcionales que predisponen al RVU fueran

diferentes en este grupo de pacientes que presentan peor respuesta inicial y mayor recurrencia. Este hecho determinaría que la corrección de las mismas fuera más difícil de conseguir y de mantener en el tiempo. La madurez y el desarrollo que se producen con el crecimiento que hacen que el RVU tienda a la desaparición, afectan tanto a la anatomía de la UUV como a la fisiología y al funcionamiento de las estructuras implicadas en el sistema antirreflujo, pero parecen tener una influencia mayor en estas últimas. Con el adecuado control de esfínteres y el perfeccionamiento de la función del TUI, muchos RVU tienden a la corrección al modificarse los factores funcionales que predisponen a ello. No obstante, las alteraciones morfológicas de la UUV, más allá de la ausencia de proporción adecuada entre el segmento intramural y el diámetro ureteral, como pueden ser la inserción anómala del mismo o el excesivo diámetro del meato que se evidencia en muchas ocasiones en RVU de alto grado en la cistoscopia, son alteraciones que podrían tener una menor tendencia a la corrección con el crecimiento del paciente. La clasificación de Lyon de los meatos ureterales refleja este parecer, a más distorsión del meato, mayor grado de RVU encontrado²⁷. Estas anomalías estarían más en relación a la alteración en el desarrollo embrionario de la yema ureteral y su fusión al metanefros, lo que se asocia también a hipoplasia/displasia renal en estos casos. Esta conformación del meato y alteración de la inserción podrían ser más difícilmente corregibles mediante la técnica endoscópica y por sus características es fácil entender una mayor tendencia a reaparecer con el paso del tiempo a pesar de un tratamiento satisfactorio, lo que originaría la reaparición del RVU.

Podríamos decir por tanto que existiría un grupo de pacientes con RVU de buen pronóstico, en los que el tratamiento endoscópico de alguna manera acelera la

evolución favorable de los mismos y presenta los mejores resultados y la menor incidencia de recidiva. Por otra parte tendríamos el grupo de pacientes con RVU de alto grado, con alteración de la FRD en el momento del diagnóstico y con factores que precipitan la intervención quirúrgica en edades tempranas, en los que el tratamiento endoscópico puede fracasar o reaparecer en un porcentaje mayor de casos que en el grupo anterior. No obstante, los datos de efectividad global del tratamiento endoscópico en RVU de alto grado, que según la literatura alcanza un 80%¹¹⁵, avalan esta intervención como una primera línea terapéutica antes de plantear la cirugía de reimplante ureteral.

2º Parte. Efectividad del tratamiento endoscópico

La Sección de Urología Pediátrica, adscrita al Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario 12 de Octubre, fue la pionera en la realización del tratamiento endoscópico del RVU en España, tal como fue descrito inicialmente por Matouschek¹⁶ y posteriormente por Puri y colaboradores¹⁷. El primer paciente fue tratado en el año 1987 y desde entonces se han realizado más de 1000 procedimientos en más de 600 pacientes procedentes de toda España. El presente estudio sobre efectividad recoge aquellos pacientes con RVU primario y un seguimiento mínimo de dos años. Del mismo modo, para poder analizar el efecto independiente de los materiales inyectados, se han omitido aquellos pacientes que recibieron tratamiento con materiales distintos en dos o más procedimientos, como explicado en los criterios de inclusión. El total de 463 unidades ureterales incluidas correspondientes a 299 pacientes supone una de las series más amplias de pacientes de estas características.

1. Efectividad del tratamiento endoscópico en función del material utilizado

La efectividad global del tratamiento en toda la serie es del 91%. Las series más amplias descritas en la literatura, presentan una efectividad que oscila entre el 68 y 92% dependiendo fundamentalmente del grado⁷⁸. En cuanto a los resultados según el material utilizado, encontramos una diferencia estadísticamente significativa a favor del PTFE que demuestra ser el material con una mayor tasa de resolución del RVU. Además, un 80% de los RVU se resolvieron tras una única intervención sobre el mismo. Las series publicadas en las que el material utilizado fue el PTFE, presentan asimismo las mejores cifras de éxito del tratamiento.

El efecto inicial sobre el RVU dependiendo del material podría estar determinado fundamentalmente por la composición del mismo. Las partículas de PTFE, al ser de menor tamaño y menos biocompatibles podrían inducir reacción inflamatoria en el lugar de la inyección de manera más rápida lo que “fijaría” de alguna manera el habón tras la inyección evitando su desplazamiento de manera precoz. La baja viscosidad del Dx/HA, podría provocar que, aunque inicialmente en la cistoscopia el habón sea de características adecuadas, la difusión progresiva del material en los tejidos circundantes haga que el efecto del habón no sea el suficiente como para impedir el RVU. El MP presenta unos resultados intermedios entre ambos que coinciden con las características también intermedias entre el PTFE y el Dx/HA en lo que se refiere a tamaño de partículas y biocompatibilidad. En el MP, la proporción entre las partículas de silicona y el gel bioexcretable en el que van suspendidas es del 2:3, frente al PTFE en el que la proporción respecto a la glicerina es del 50%. Este hecho podría explicar que no sea significativa la mayor tasa de resolución del RVU frente al Dx/HA, ya que una mayor parte del volumen inyectado se reabsorberá^{17,86,89}.

La manera de aplicación, como discutido en lo referente a las recidivas, también podría determinar que la posición del habón fuera más precisa al realizarlo con la pistola de alta presión en el caso del PTFE y el MP, aunque realmente la dificultad técnica que implica el uso de esta pistola hace poco probable esta teoría.

El posible sesgo de curva de aprendizaje estaría a favor de un mejor resultado con EL Dx/HA, por lo que no parece que tenga influencia en estos datos.

De nuevo aparece la disyuntiva, ya expresada en el punto anterior, de que el producto que presenta unos mejores resultados, no cumple con todas las medidas de seguridad requeridas, lo que enfatiza la necesidad de continuar investigando en un material que aúne las características de efectividad del PTFE y de seguridad del Dx/HA.

Aunque este estudio no se centra en los costes de los procedimientos y los materiales, a simple vista, mención aparte de que el PTFE es más económico que el Dx/HA, el hecho de que el RVU se resuelva en un menor número de intervenciones y que la evolución posterior sea en más casos hacia la curación sin requerir nuevas cirugías o pruebas diagnósticas de seguimiento, hablan, a priori, a favor del PTFE desde el punto de vista económico y apoyan la necesidad de buscar un material alternativo^{79,80}. Un estudio de coste-beneficio sería interesante en este respecto.

2. Efectividad según el resto de variables analizadas

Los resultados de efectividad obtenidos en relación a las distintas variables analizadas muestran resultados similares a los que recoge la literatura actual en líneas generales, aunque con algunas diferencias reseñables.

La efectividad del tratamiento endoscópico es similar en ambos sexos. La posible disminución de la efectividad que podría ser atribuible a la disfunción del TUI más

frecuente en niñas podría estar compensada con la disminución de la efectividad objetivable en RVU de alto grado, más frecuente en niños, según la literatura. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad en niños diagnosticados antes del año de edad o en etapas posteriores. Sólo hay 65 unidades ureterales en las que el diagnóstico se hizo por hallazgos en los estudios ecográficos prenatales. Como referido previamente, la antigüedad de los datos de esta serie hace que muchos de los casos de RVU dilatante presentes al nacimiento, que a día de hoy podrían haberse diagnosticado de manera prenatal, hayan pasado desapercibidos hasta el momento de la primera ITU. Es por tanto difícil de predecir cuantos de los pacientes diagnosticados por encima del año de edad corresponderían a este grupo de RVU.

En cuanto a la lateralidad, no encontramos diferencias significativas, como muestran los resultados entre unidades derechas o izquierdas y la bilateralidad no afecta tampoco a los resultados. Se encuentran diferencias significativas en sistemas dúplex frente a sistemas simples. Estos datos pueden estar en relación con la mayor dificultad técnica para realizar la intervención. En el caso de los sistemas duplicados, los meatos ureterales presentan una conformación especialmente alterada. El uréter correspondiente a la unidad inferior, desemboca más cranealmente en la vejiga, y su inserción es más perpendicular con un trayecto intramural de inferior longitud y un meato más abierto, lo que condiciona no solo la mayor predisposición al RVU sino una dificultad técnica mayor para realizar la inyección. Asimismo, la peculiar morfología de este tipo de uréteres, puede determinar que el mecanismo de acción del habón submucoso no sea suficiente para modificar la UUV y detener el RVU en ellos. La literatura muestra una efectividad levemente menor en los sistemas dúplex, aunque

una revisión sistemática de las distintas series publicadas al respecto no evidenciaba diferencias significativas frente al tratamiento en los sistemas simples¹¹⁶.

La efectividad global del 90,71%, como reflejan los datos, puede llegar al 95-100% en los casos de RVU de bajo grado y disminuye hasta el 81% en los casos del grado V, aunque estos datos no alcanzan la significación estadística en nuestra serie.

De nuevo la hipótesis de las diferencias anatómicas y fisiopatológicas entre las unidades ureterales con RVU de alto grado, podrían tener implicación, no solo en la aparición de recidiva tardía, como visto en el punto anterior, sino también en una mayor dificultad técnica para realizar el tratamiento y en un peor resultado. La modificación de la UUV conseguida mediante el tratamiento endoscópico en este grupo de pacientes, podría no suponer más que una pseudo obstrucción parcial o temporal del meato y no un verdadero cambio en la configuración del uréter intramural subyacente que evite definitivamente el RVU. La pérdida de volumen del implante con los distintos materiales tendría más importancia que los cambios que podría generar, en una UUV especialmente distorsionada, la reacción inflamatoria y fibrosante de cada uno de los materiales. No obstante, los buenos resultados globales de resolución en pacientes con RVU de alto grado, aún estando levemente por debajo de la media o de los resultados en pacientes con grados menores de RVU, siguen siendo excelentes, por lo que en estos pacientes también el tratamiento endoscópico se plantea como una primera opción quirúrgica antes del reimplante ureteral^{105,115}.

La efectividad en pacientes con afectación clínica de disfunción del TUI fue similar a la del resto de pacientes. Este dato es llamativo, ya que la literatura describe peores resultados en este grupo de pacientes⁵⁹. En nuestra serie, la resolución es similar en ambos grupos, sin encontrar diferencias significativas. Esto puede explicarse porque

cuando se diagnostica la disfunción en estos pacientes, con o sin confirmación mediante estudio urodinámico, se instaura ya un tratamiento uroterápico adaptado a la edad y características del paciente, lo que permite mejorar el pronóstico inicial. También puede explicar estos datos la teoría que sostiene que no siempre la disfunción del TUI es un evento previo y favorecedor del RVU, sino que en ocasiones el RVU provoca alteración del vaciamiento vesical con presencia de residuo postmiccional, por la evacuación posterior de orina refluida del uréter, que predisponen a la aparición de sintomatología del TUI de manera secundaria. El tratamiento del RVU mejoraría, por tanto, la clínica del TUI. Una tercera teoría apunta a que ambos factores están relacionados, de manera que no hay una causa efecto específica, sino una interacción de eventos que perpetúan tanto el RVU como la disfunción del TUI, siendo ambos subsidiarios de estudio y tratamiento conjunto. Por último, encontramos diferencias significativas según la edad al tratamiento. En los pacientes tratados por debajo del año de vida y entre 1 y 3 años la incidencia de recidiva es de 12,5 y 14,3% respectivamente, significativamente mayor que el 6,4% encontrado en los pacientes tratados en edad escolar, a partir de los 4 años. Como en el apartado anterior, nos encontramos que en estos subgrupos de pacientes existe un mayor porcentaje de RVU de alto grado y afectación de la función renal inicial lo que está asociado a una leve, aunque no significativa, mayor probabilidad de fracaso del tratamiento. Además entre los pacientes mayores de 4 años hay un mayor porcentaje de niños que se trataron por no desaparición del RVU que se asocia a una menor probabilidad de fracaso, aunque no alcanzamos la significación estadística a este respecto. Estas diferencias entre los grupos, por sí mismas, podrían determinar que la probabilidad de fracaso en menores de 3 años sea superior. No obstante, como

expresado previamente, existe una mayor dificultad técnica en la realización del procedimiento en niños de corta edad lo que podría justificar los datos en niños más pequeños.

Los resultados presentados en conjunto son ligeramente mejores que los recogidos por la literatura actual, fundamentalmente influenciados por las altas tasas de éxito del PTFE. Los resultados que corresponden aisladamente al Dx/HA, se encuentran en el límite inferior a los descritos por la literatura, pero aún así reflejan altas tasas de resolución, a pesar de ser inferiores a las que había con el PTFE⁷⁸.

El tratamiento endoscópico del RVU, por tanto, ofrece una primera línea de tratamiento quirúrgico menos invasivo que la cirugía de reimplante con buenos resultados, susceptibles de mejorar con la investigación para la obtención de un material idóneo para la inyección.

CONCLUSIONES

1. El material utilizado para el tratamiento endoscópico del RVU influye en la aparición de recidiva del mismo tras su curación, siendo ésta significativamente mayor con Dx/HA.
2. También hay una mayor incidencia de recurrencia a medida que aumenta el grado de RVU inicial, cuando hay alteraciones en el DMSA, cuando se realiza el tratamiento antes del año de edad y cuando existe disfunción miccional asociada.
3. La efectividad del tratamiento endoscópico del RVU es significativamente mayor con el PTFE que con el MP y el Dx/HA.
4. También se evidencia mayor efectividad al tratar sistemas simples frente a dúplex y en niños por encima de los 4 años de edad.
5. Sería preciso encontrar un material que reuniese las características de efectividad a corto y largo plazo del PTFE y la seguridad del Dx/HA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elder JS. Vesicoureteral reflux. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1791-5.
2. Atala A, Keating MA. Reflujo vesicoureteral y megaureter. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ editores. Urología de Campbell. 8a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2004. p. 2239-307.
3. Polk HC Jr. Notes on Galenic urology. Urol Surv. 1965;15:2-6.
4. Lines D. 15th century ureteric reflux. Lancet. 1982;2(8313):1473.
5. Young HH. Editorial comment to ascending renal infection. Johns Hopkins Hosp Bull. 1903;14:334.
6. 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 Hosp Bull. 1903;14:334.
7. Hutch JA. Vesicoureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. J Urol. 1952;68:457-69.
8. Hodson CJ. The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med. 1959;52:669-72.
9. Jeffs RD, Allen MS. Relationship between ureterovesical reflux and infection. J Urol. 1962;88:691-5.
10. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr. Primary vesicoureteral reflux: experimental studies of its etiology. J Urol. 1965;93:165-76.
11. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. Lancet. 1974;2(7889):1114.

12. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1958;79:932-41.
13. Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol.* 1959;82:573-83.
14. Grégoir W. Le traitement chirurgical du reflux vésicourétéral congénital. *Acta Chir Belg.* 1964;63:431-9.
15. Cohen SJ. The Cohen reimplantation. *Technique Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13:391-5.
16. Matouschek E: Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's translation). *Urologe.* 1981;20:263.
17. Puri P, O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Brit Med J.* 1984;289(6436):5-7.
18. O'Donnell B, Puri P. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux: results in 94 ureters. *Brit Med J.* 1986;293(6559):1404-6.
19. Atala A, Kavoussi LR, Golstein DS, Retik AB, Peters CA. Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1993;150:748-51.
20. Langman J. Aparato urinario. En: Langman J, editor. *Embriología Médica.* Madrid: Importécnica; 1997. p. 148-51.
21. Tanagho EA, Nguyen HT. Vesicoureteral reflux. En: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology.* New York: McGraw Hill; 2008. p. 179-92.
22. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. The trigone: anatomical and physiological considerations. In relation to the ureterovesical junction. *J Urol.* 1968;100:623-32.
23. Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. *J Urol.* 1961;86:534-8.

24. Tanagho EA, Guthrie TH, Lyon RP. The intravesical ureter in primary reflux. *J Urol*. 1969;101:824-32.
25. Cussen LJ. Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol*. 1967;5:164-78.
26. Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, et al. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol*. 2003;170:2423-7.
27. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency *J Urol*. 1969;102:504-9.
28. Sofikerim M, Sargon M, Oruc O, Dogan HS, Tekgul S. An electron microscopic examination of the intravesical ureter in children with primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int*. 2007;99(5):1127-31.
29. Arena S, Fazzari C, Arena F, Scuderi MG, Romeo C, Nicotina PA et al. Altered “active” antireflux mechanism in primary vesico ureteric reflux: A morphological and manometric study. *BJU Int*. 2007;100(2):407-12.
30. Jiang S, Gitlin J, Deng FM, Liang FX, Lee A, Atala A, et al. Lack of major involvement of human uroplakin genes in vesicoureteral reflux: implications for disease heterogeneity. *Kidney Int*. 2004;66(1):10.
31. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F, de Graaf BM, Lama G, La Manna A, et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(4):825-31.
32. Zu S, Bartik Z, Zhao S, Zhao S, Sillen U, Nordenskjold A. Mutations in the ROBO2 and SLIT2 genes are rare causes of familial vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(8):1501-8.

33. Cordell HJ, Darlay R, Charoen P, Stewart A, Gullett AM, Lambert HJ, et al. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1):113-23.
34. Hunziker M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux and reflux related morbidity in relatives of index patients with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2012;188(4):1463-6.
35. Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):981-8.
36. Estrada CR Jr, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*. 2009;182(4):1535-41.
37. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Krauss S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol*. 2003;170(4):1548-50.
38. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Wissing KM, Collier F, Schulman C, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr*. 2006;148(2):222-7.
39. Bailey R. Vesicoureteral reflux in healthy infants and children. En: Hodson J, Kincaid-Smith P, editors. *Reflux Nephropathy*. 1 ed. New York: Masson; 1979. p. 59-69.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management. [Internet]. August 2007. [actualizado agosto 2007; citado marzo 2015]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>

41. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman R, Radmayr C, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines *Eur Urol.* 2015;67(3):546-58.
42. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol.* 2007;178(2):647-51.
43. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics,* 2010;126(6):1084-91.
44. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(12):1117-22.
45. Navarro M, Espinosa L, Fernández C. Nefropatía cicatricial. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, editores. *Nefrología Pediátrica.* 2a ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 535-43.
46. Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child.* 1978;53(3):210-7.
47. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12):2377-83.
48. Oh MM, Jin MH, Bae JH, Park HS, Lee JG, Moon du G. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J Urol.* 2008;180(5):2167-70.
49. Gasser B, Mauss Y, Ghnassia JP, Favre R, Kohler M, Yu O, et al. A quantitative study of normal nephrogenesis in the human fetus: its implication in the natural history of kidney changes due to low obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther.* 1993;8(6):371-84.

50. Murawski IJ, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem. *Clin Genet.* 2006;69(2):105-17.
51. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2491-7.
52. Sjöström S, Jodal U, Sixt R, Barchelard M, Sillén U. Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2009;181(5):2277-83.
53. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. *J Pediatr.* 2000;136(1):2-4.
54. Guarino N, Casamassima MG, Tadini B, Marras E, Lace R, Bianchi M. Natural history of vesicoureteral reflux associated with kidney anomalies. *Urology.* 2005;65(6):1208-11.
55. Ardissino G, Avolio L, Dacco V, Testa S, Marra G, Viganò S, et al. Long term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project. *J Urol.* 2004;172(1):305-10.
56. Fidan K, Kandur Y, Buyukkaragoz B, Akdemir UO, Soylemezoglu O. Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology.* 2013;81(1):173-7.
57. Lama G, Tedesco MA, Graziano I, Calabrese E, Grassia C, Natale F, et al. Reflux nephropathy and hipertensión: correlation with the progresion of renal damage. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(3):241-5.
58. Homayoon K, Chen JJ, Cummings JM, Steinhardt GF. Voiding dysfunction: outcome in infants with congenital vesicoureteral reflux. *Urology.* 2005;66(5):1091-4.

59. Sillén U, Brandström P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjöberg I, et al. The Swedish reflux trial in children: V. Bladder dysfunction. *J Urol*. 2010;184(1):298-304.
60. Hong YK, Altobelli E, Borer JG, Bauer SB, Nguyen HT. Urodynamic abnormalities in toilet trained children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2011;185(5):1863-8.
61. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(7):937-47.
62. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kockvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012;62(3):534-42.
63. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International Reflux Study in Children. International System of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105-9.
64. Smellie JM. The DMSA scan and intravenous urography in the detection of renal scarring. *Pediatr Nephrol*. 1989;3(1):6-8.
65. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol*. 1989;3(1):1-5.
66. Escribano Subías J, Valenciano Fuente B. Reflujo vesicoureteral. *Protoc diagn ter pediatr [Internet]*. 2014 [citado marzo 2015];1:269-81. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_reflujo_vesicoureteral_0.pdf
67. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Coop HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010;184(3):1134-44.

68. Sjöström S, Sillén U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol.* 2010;183(3):1177-84.
69. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008;179(2):674-9.
70. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121(6):1489-94.
71. Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2011;7(6):594-600.
72. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol.* 2010;184(1):286-91.
73. Hoberman A, Chesney RW, RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1072-3.
74. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997;157(5):1846-51.
75. Glenn JF, Anderson EE. Technical considerations in distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol.* 1978;119(2):194-8.

76. Steyaert H, Valla JS. Minimally invasive urologic surgery in children: an overview of what can be done. *Eur J Pediatr Surg.* 2005;15(5):307-13.
77. Canon SJ, Jayanthi VR, Patel AS. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimal invasive option. *J Urol.* 2007;178(1):269-73.
78. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175(2):716-22.
79. Kobelt G, Canning DA, Hensle TW, Läckgren G. The cost-effectiveness of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2003;169(4):1480-4.
80. Raju GA, Marks AJ, Benoit RM, Docimo SG. Models of care for vesicoureteral reflux with and without an end point of reflux resolution: a computer cost analysis. *Urol.* 2013;189(6):2287-92.
81. Fujimoto T, Suwa T, Ishii N. Modified STING procedure for high-grade vesicoureteral reflux in children: intraureteral injection with ureteral orifice reposition technique. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(8):847-50.
82. Kalisvaart JF, Scherz HC, Cuda S, Kaye JD, Kirsch AJ. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after Double HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2012;8(4):359-65.
83. Puri P, Ninan GK, Surana R. Subureteric teflon injection (STING): results of a European Survey. *Eur Urol* 1995;27(1):71-5.
84. Malizia AA Jr, Reinman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC Jr, et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon) *JAMA.* 1984;251(24):3277-81.

85. Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: Migration of Teflon to the lungs and brain. *Eur Urol.* 1993;23(3):394-9.
86. Kouame DB, Szwarc C, Lardy H, Lacombe A, Robert M. Traitement endoscopique des reflux vésico-ureteral (RVU) de l'enfant: resultats de 9 ans d'utilisation du Macroplastique (polidiméthysiloxane). *Prog Urol.* 2003;13(6):1368-71.
87. Gold H, Wang I, Meehan S, Sanchez M, Smith G. Gluteal silicone injections leading to extensive filler migration with induration and arthralgia. *Dermatol Online J [Internet].* 2015 [citado marzo 2015];13:21(2). Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/4xf2m886>
88. Omakobia E, Porter G, Armstrong S, Denton K. Silicone lymphadenopathy: an unexpected cause of neck lumps. *J Laryngol Otol.* 2012;126(9):970-3.
89. Stenberg A, Läckgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol.* 1995;154(2):800-3.
90. Yu RN, Roth DR. Treatment of vesicoureteral reflux using injection of nonanimal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel: initial experience in pediatric patients by a single surgeon. *Pediatrics.* 2006;118(2):698-703.
91. Stenberg A, Larsson E, Läckgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. *J Urol.* 2003;169(3):1109-13.
92. Diamond DA, Caldamone AA. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol.* 1999; 162(3):1185-8.

93. Mora MJ, Navarro FJ, Muñoz MB, García JI, Paniagua PD. Tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral en pediatría: experiencia preliminar con la inyección subureteral de Coaptite. *Arch Esp Urol*. 2006;59(5):493-9.
94. Chertin B, Kocherov S. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-augmenting substances. *J Pediatr Urol*. 2010;6(3):251-6.
95. Kocherov S, Ulman I, Nikolaev S, Corbetta JP, Rudin Y, Slavkovic A, et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris). *Urology*. 2014;84(3):689-93.
96. Aparicio López C, Fernández Cambor C. Seguimiento del niño con pérdida de parénquima renal y nefropatía cicatricial. *Enfermedad renal progresiva. Protoc diagn ter pediatr [Internet]*. 2014 [citado marzo 2015];1:373-84. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/23_nefropatia_cicatricial.pdf
97. Lee, EK, Gatti, JM, Demarco, RT, Murphy, JP. Long-term follow up of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued follow up. *J Urol*. 2009;181(4):1869-74.
98. Fotso Kamdem A, Galli G, Aubert D. Long-term incidence of febrile UTI after DxHA treatment of VUR. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):56-61.
99. Chi, A, Gupta, A, Snodgrass, W. Urinary tract infection following successful dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2008;179(5):1966-9.
100. Sedberry-Ross S, Rice DC, Pohl HG, Belman AB, Majd M, Rushton HG. Febrile urinary tract infections in children with an early negative voiding cystourethrogram after treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid. *J Urol*. 2008;180(4):1605-9.

101. Chertin, B, Calhoun, E, Velayudham, M, Puri, P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J Urol* 2002;167(3):1445-6.
102. Coletta R, Olivieri C, Briganti V, Perrotta ML, Oriolo L, Fabbri F, et al. Patients with a history of infection and voiding dysfunction are at risk for recurrence after successful endoscopic treatment of vesico ureteral reflux and deserve long-term follow up. *Urol Ann.* 2012;4(1):19-23.
103. Neveus T, Von GA, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Childrens Continence Society. *J Urol.* 2006;176(1):314-24.
104. Stredle RJ, Dietz HG, Stehr M. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: comparison of different bulking agents. *J Pediatr Urol.* 2013;9(1):71-6.
105. Chertin B, De Caluwé D, Puri P. Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesicoureteral reflux in children with subureteral injection of polytetrafluoroethylene. *J Urol.* 2003;169(5):1847-9.
106. Dodat H, Aubert D, Chavrier Y, Geiss S, Guys JM, Lacombe A, et al. Reflux vésico-urétéral chez l'enfant : résultats à long terme du traitement endoscopique par injection de Macroplastique® *Prog Urol.* 2004;14(3):380-4.
107. Stenberg A, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Läckgren G. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(6):355-61.

108. López Díaz M, López Vázquez F, Gómez Fraile A, Aransay Bramtot A, Cabezalí Barbancho D, Tejedor Sánchez R. Tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral: Hallazgos histológicos. *Arch Esp Urol*. 2008;61(2):112-6.
109. Aydogdu O, Ozcan C, Burgu B, Mermerkaya M, Soygur T. Does the diameter of dextranomer microspheres affect the success in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux? *Urology*. 2012;80(3):703-6.
110. Stenberg AM, Sundin A, Larsson BS, Läckgren G, Stenberg A. Lack of distant migration after injection of a 125iodine labeled dextranomer based implant into the rabbit bladder. *J Urol*. 1997;158(5):1937-41.
111. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinil acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*. 2007;151(6):581-4.
112. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*. 2013;131(3):665-71.
113. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2011;128(5):840-7.
114. Round J, Fitzgerald AC, Hulme C, Lakhanpaul M, Tullus K. Urinary tract infections in children and the risk of ESRF. *Acta Paediatr*. 2011;101(3):278-82.
115. Menezes, MN, Puri, P. The role of endoscopic treatment in the management of grade V primary vesicoureteral reflux. *Eur Urol*. 2007;52(5):1505-9.
116. Hensle TW, Reiley EA, Ritch C, Murphy A. The clinical utility and safety of the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in patients with duplex ureters. *J Pediatr Urol*. 2010;6(1):15-22.

