
ARTICULO ORIGINAL

Tratamiento endoscópico con deflux en reflujo vesicoureteral

Endoscopic treatment with deflux in vesicoureteral reflux

Drs.: Germán Quevedo*, Aracelly Terán**

Resumen

Introducción: el tratamiento del reflujo vesicoureteral (RVU) ha pasado por varias etapas, desde la conducta clínica hasta la quirúrgica. La aplicación endoscópica de sustancias a nivel del meato ureteral con buenos resultados en otros centros, motivó a introducir este tratamiento en busca de una alternativa menos invasiva y segura para la resolución del RVU.

Propósito: en el presente estudio se revisan los resultados obtenidos con la aplicación de Deflux (copolímero de dextranómero en ácido hialurónico) en pacientes con distintos grados de RVU, en el Hospital Universitario Japonés de Santa Cruz de la Sierra.

Método: se analizaron 7 pacientes con RVU con sistemas únicos, siendo un total de 13 uréteres con RVU de I a IV grado, afectándose el 53% izquierdo y el 47% derecho, a los cuales se inyectó Deflux en el periodo de Septiembre del 2007 a Abril del 2008. Se realizó ecografía de vías urinarias de control a los treinta días y uretrocistografía de control a los tres meses post inyección.

Resultados: 71% de los pacientes pertenecían al sexo femenino, con edades comprendidas entre 1 año/5 meses y 5 años/6 meses. La resolución de los casos fue del 85% con una aplicación y el 90% con dos aplicaciones. Grados I y II tuvieron una resolución del 100% con una aplicación. A mayor grado de RVU, fue menor el porcentaje de resolución y mayor la necesidad de una segunda aplicación. Todos los pacientes fueron manejados en forma ambulatoria.

Conclusiones: la aplicación de Deflux es una excelente alternativa para el tratamiento del reflujo vesicoureteral.

Palabras claves:

Rev Soc Bol Ped 2009; 48 (1): 7-11: reflujo vesicoureteral, tratamiento endoscópico, deflux.

Abstract

Background: the treatment of vesicoureteral reflux (VUR) has gone through several stages, from the clinic to the surgical management. The implementation of endoscopic substances at the ureteral meatus which was successful in other centers, prompted us to introduce this treatment in search of a safe and less invasive alternative to the resolution of VUR.

Purpose: this study reviewed the results achieved with the implementation of Deflux (copolymer of dextranomer in hyaluronic acid) in patients with varying degrees of VUR. At the Japanese University Hospital of Santa Cruz de la Sierra.

Method: we studied to 7 patients with VUR with unique systems, with a total of 13 ureters with VUR grade I to IV, affecting 53% and 47% left-right side respectively, in which Deflux was injected in the period September 2007 through April 2008. We urinary tract control through ultrasound within thirty days and voiding cystourethrography control within three months after the injection.

Results: 71% of patients were females, aged 1 year 5 months to 5 years and 6 months with an average of 2 years 6 months. The disposition of cases was 85% with an application and 90% with two applications. Grades I and II had a resolution of 100% with one application. A greater degree of VUR, the lower the percentage of resolution and greater need for a second application. All patients underwent surgery in outpatient placement with a mean of 5 hours.

Conclusions: the use of Deflux is an excellent alternative for treating Vesicoureteral reflux.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2009; 48 (1): 7-11: vesicoureteral reflux, endoscopic treatment, Deflux.

* Jefe del Servicio de Urología Pediátrica. Hospital Universitario Japonés, Santa Cruz - Bolivia

** Residente 1º de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Japonés, Santa Cruz - Bolivia

Artículo recibido el 17/10/08 y fue aceptado para publicar 10/12/08

Introducción

Es sabido que el RVU asociado a infecciones urinarias en niños es un trastorno que puede llevar al fallo renal por el daño que produce al parénquima renal¹⁻⁸.

Dentro del tratamiento del RVU se encuentra el tratamiento médico con profilaxis antibiótica, el cual puede ser pasible del incumplimiento por parte de los padres, como resultado de largo periodo del mismo, mostrando una adhesión solo del 20%. El tratamiento quirúrgico para la corrección del RVU tiene una resolución de hasta el 95% de los casos, pero está reservado para casos donde la severidad del reflujo compense el riesgo quirúrgico⁹⁻¹².

Es por esto que se han implementado nuevas técnicas cada vez menos invasivas como es la aplicación de sustancias a nivel submucoso del meato ureteral. Esta sustancia debe tener ciertas características como ser que no migre, no ser antigénica, ser durable, de fácil aplicación y ejecución, las cuales cumple a fidelidad el Deflux.

El tratamiento del RVU mediante aplicación endoscópica de Deflux es ya utilizado como tratamiento de primera línea en muchos centros reportando tasas de curación en un 85% a cerca de un 95% en la primera aplicación¹⁰⁻¹³.

Material y métodos

En el periodo de Septiembre del 2007 a Abril del 2008 en el Servicio de Urología Pediátrica del Hospital Universitario Japonés se realizó tratamiento endoscópico inyectando Deflux para reflujo vesicoureteral de diferentes grados.

Para este estudio se seleccionó a pacientes con antecedente de infecciones urinarias a repetición, RVU grado I a IV, con afectación bilateral de los uréteres, diagnosticados por cistografía miccional y en quienes realizaron tratamiento clínico sin mejoría del cuadro.

Se realizó el procedimiento con el paciente bajo anestesia general en posición de litotomía. Se introdujo cistoscopio Richard Wolf de 8.5 Fr, con canal de trabajo de 3 Fr. inyectando Deflux en el meato ureteral a través de una aguja de 2.7 Fr, deteniendo la inyección al obtener una imagen tipo volcán a nivel del meato ureteral.

Todos los pacientes se manejaron de manera ambulatoria, continuando con la profilaxis antibiótica con cefadroxilo, y seguimiento por consulta externa, realizando control ecográfico a los treinta días y cistografía miccional a los noventa días pos inyección de Deflux.

Resultados

Se realizó tratamiento endoscópico con Deflux en 7 pacientes, de los cuales, 5 pacientes pertenecían al sexo femenino y 2 al masculino. El promedio de edad fue 2 años y 6 meses teniendo como rango 17 a 66 meses.

Todos los pacientes presentados en esta serie tenían RVU bilateral, de diferente grado (cuadro # 1). Es así que el 53% (7 uréteres) de los uréteres presentaba RVU grado III, 15% para los Grados I, 32% Grados II y IV. No se presentó ninguno con grado V (cuadro # 2).

Cuadro # 1.- Distribución del RVU

Caso	Uréter derecho	Uréter izquierdo
Caso 1	GI	GIII
Caso 2	GIII	GIII
Caso 3	GII	GIII
Caso 4	GII	GI
Caso 5	GIV	GIV
Caso 6	--	GIII
Caso 7	GIII	GIII
Total	6	7

Cuadro # 2.- Distribución según el grado de RVU y uréter afectado

Grado	Uréter derecho	Uréter izquierdo
I	1	1
II	2	0
III	2	5
IV	1	1
V	0	0
Total (13)	6	7

De los uréteres inyectados, en el 84% se curó el RVU y el 16% requirió de una segunda inyección, de los cuales, un paciente resolvió su RVU, resultando una resolución del 90%. Según la distribución por grados y resolución del RVU, el 100% de los uréteres que presentaron RVU de grado I y II tuvieron éxito a la aplicación de Deflux; un 85% de resolución para el grado III y un 50% para el grado IV en la primera aplicación. Es importante mencionar que la aplicación en los uréteres con Grado I de RVU solo fue realizada porque había compromiso del uréter contra-lateral y existía la duda razonable de no saber si podía curarse de su reflujo sin ninguna intervención. Por norma no se realiza aplicación de Deflux en paciente con RVU GI unilateral o bilateral.

Durante el postoperatorio inmediato no se presentó ninguna complicación y los pacientes fueron dados de alta el mismo día de su ingreso, manteniendo profilaxis con cefadroxilo y seguimiento por consulta externa.

Todos los pacientes se mantuvieron asintomáticos durante los primeros tres meses, después de este periodo dos de los pacientes presentaron infecciones urinarias, uno de los cuales se acompañó de fiebre. Al realizar la cistografía se pudo observar la persistencia del RVU grado III; requiriendo una nueva aplicación de Deflux sin buen resultado; el otro paciente tuvo buena respuesta a la antibioticoterapia y aún continua asintomática. El segundo paciente que precisó una nueva aplicación de Deflux se descubrió mediante la cistografía realizada de control

a los tres meses, ya que estuvo asintomático y tuvo una evolución satisfactoria.

Discusión

El Reflujo Vesicoureteral (RVU) representa el flujo urinario retrógrado desde la vejiga hacia el tracto urinario alto.

Sampson en 1907 sugiere que el trayecto oblicuo del ureter a través de la vejiga crea un mecanismo de bloqueo en la unión uretero-vesical y también implica al RVU como causa de la infección renal. Ya Hutch en 1952 reportaba la relación entre el RVU y la pielonefritis crónica en niños con paraplejía; Hodson en 1959 observa que la relación entre infección del tracto urinario y daño renal es más alta en pacientes con RVU. Ransley y Risdon (1979) definen la fisiopatología de la nefropatía por reflujo demostrando la relación entre infección, reflujo y daño renal.

En niños en los que se realiza cistografía por diferentes indicaciones, se ha demostrado una prevalencia de RVU en 30% en niños con ITU y un 17% sin ITU, en contraste con el hecho de que el RVU está presente en más del 70% de niños con ITU^{1,9}.

El RVU asociado con ITU puede llevar a la insuficiencia renal crónica, motivo por el cual se han desarrollado diferentes tratamientos, tanto clínicos como quirúrgicos^{7,8}.

El tratamiento clínico consiste en el uso prolongado de quimioprofilaxis para evitar las ITU, esperando la resolución espontánea de la entidad. Se ha reportado resolución en un 15 a 40% de los casos en función del grado de reflujo vesicoureteral. Presenta como desventaja: el incumplimiento de la profilaxis y el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos. Aún con el cumplimiento de la profilaxis antibiótica se ha reportado la incidencia de lesión renal entre el 4,7 al 23%.

El tratamiento quirúrgico se realiza mediante distintas técnicas, las cuales buscan reestablecer el túnel

submucoso del uréter distal al implantarse a la vejiga, de esta manera, conformar el mecanismo valvular que evita el reflujo. Tienen una efectividad hasta el 95% de los casos. Las técnicas usadas no están exentas de complicaciones, como son: obstrucciones que requirieren una reintervención en un 0,3-9,1% y obviamente recidiva del reflujo^{6,9}.

El tratamiento endoscópico del RVU consiste en la inyección de un tipo de sustancia en la porción submucosa de la pared vesical por debajo del orificio ureteral, con la finalidad de producir un “montículo” en el meato ureteral, de manera tal que el lumen esté disminuido, previniendo la regurgitación de la orina encima del uréter pero todavía permitiendo su flujo anterógrado.

El tratamiento endoscópico fue introducido por Mattouschek en 1981. O'Donnell y Puri en 1984 lo popularizan utilizando Teflón, logrando buenos resultados; pero se pudo demostrar que esta sustancia podía migrar tanto a pulmón como a cerebro en experimentos realizados con animales¹⁰. Es así que se comienza la búsqueda de la sustancia ideal que deba reunir como requisitos: ser efectiva, segura, estable con el paso del tiempo; es decir que la pérdida de volumen sea mínima, que no migre ni se disloque fuera de la zona del implante. A su vez este material ha de ser biocompatible, no carcinogénico, ni antigénico, no tóxica, de fácil aplicación, y que produzca mínima reacción antiinflamatoria.

Se han utilizado diversas sustancias para el tratamiento endoscópico del RVU, como ser el colágeno que ha conseguido una tasa de curación que varía entre el 62-83%. Su principal inconveniente es la necesidad de someter al paciente a una prueba cutánea previa. Al proceder de una proteína bovina, puede desencadenar una respuesta humoral y celular. De igual modo, su poca estabilidad en el tiempo debido a su biodegradación hace necesaria una reintervención por recurrencia del RVU^{10,11}. A pesar de los buenos resultados iniciales. Este mismo inconveniente lo presentan el resto de materiales autólogos ya sea grasa, condrocitos o células muscu-

lares de la vejiga, que, además precisan de cultivos celulares que incrementan la morbilidad asociada a este procedimiento.

Estudios previos indican una tasa de éxito con el polidimetilsiloxano de 81 a 93% al igual que advierten el riesgo de reacciones autoinmunes y malignización a largo plazo, resultados que han sido demostrados en animales.

En 1995 Stenberg y Lackgren introducen un nuevo bioimplante, consistente en microesferas de copolimero de dextranmero en ácido hialurónico, ambos componentes hechos de polisacáridos, basados en moléculas de azúcar. El Deflux es una sustancia que no se reduce con el tiempo debido al crecimiento de los fibroblastos en su interior y a la producción de colágeno endógeno entre las microesferas.

Del mismo modo, dado el gran tamaño de sus microesferas (80-250 μ), es improbable su migración de la vejiga hacia otras regiones del organismo. Ambos componentes del Deflux son biocompatibles, por lo que no producen rechazo, cumpliendo así los principales requisitos para hacerla una sustancia segura para su empleo en el tratamiento del RVU.

El tratamiento endoscópico con Deflux tiene reportado en la literatura resolución cercana al 95% en casos leves y del 80% en casos más severos, no requiere hospitalización, presenta tasas de complicaciones extremadamente bajas; como ser el reflujo contra lateral en 4.5 a 13% o recidiva del 3 al 6% a largo plazo.

En nuestra revisión pudimos observar una resolución del 85% con la primera aplicación y el 90% con la segunda aplicación. El 8% de los uréteres mantuvo su reflujo.

Este tratamiento es seguro, de fácil aplicación, no requiere internación del paciente, presenta un post operatorio mejor tolerado prácticamente asintomático, por lo cual se recomienda su uso como una alternativa para el tratamiento seguro y eficaz del RVU.

Referencias bibliograficas

1. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587-93.
2. Connolly LP, Zurakowski D, Connolly SA, Peters CA, Drubach LA, Cilento BG, et al. Natural history of vesicoureteral reflux in girls after age 5 years. *J Urol* 2001;166:2359-63.
3. Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2003;169:1804-8.
4. Van Capelle JW, De Haan T, El Sayed W, Azmy A. The longterm outcome of the endoscopic subureteric implantation of polydimethylsiloxane for treating vesico-ureteric reflux in children: a retrospective analysis of the first 195 consecutive patients in two European centres. *BJU Int* 2004;94:1348-51.
5. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, Zurakowski D, Share JC, Bar-Sever Z, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997;157:2287-90.
6. Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000;10:579-85.
7. 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;157:1846-51.
8. Caldamone AA, Diamond DA. Long term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol*. 2001;165:2224-7.
9. Haferkamp A, Contractor H, Mohring K, Staehler G, Dorsam J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology* 2000;55:759-63.
10. Herz D, Hafez A, Bagli D, Capolicchio G, McLorie G, Khoury A. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a North American clinical report. *J Urol* 2001;166:1880-6.
11. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Therapy for Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis. I. Reflux Resolution and Urinary Tract Infection. *J Urol* 2006;175:716-22.
12. Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass I, and Colhoun E. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: preliminary results. *J Urol*. 2003;170:1541-4.
13. Elmore JM, Kirsch AJ, Lyles RH, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. New Contralateral Vesicoureteral Reflux Following Dextranomer/Hyaluronic Acid Implantation: Incidence and Identification of a High Risk Group. *J Urol* 2006;175:1097-1101.