

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO EN NIÑOS

L. Antón Hernández

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN

La incidencia global del RVU en la población total es de 0.5% aproximadamente. En recién nacidos sanos es de 0.1-0.2% y la proporción entre sexos es la misma a esta edad. En lactantes menores de 1 año, 1.5% tienen ITU, de ellos, el 50% tienen RVU grado IV en el 1% y lesiones renales ya, en el 8%. En edad escolar, el RVU es más frecuente en el sexo femenino en una proporción 4-5/1, un 1-3% de niñas presentan bacteriuria, el 30% de ellas tienen RVU y 20% presentan lesiones renales.

Los grados de afectación renal por estudio gammagráfico con DMSA son: Leve: 40-45%, moderado: 20-40% y grave: < 20%.

La asociación de RVU, ITU y cicatriz renal es bien sabido que es la causa de hipertensión arterial en la infancia y de la IRC. Para su prevención se impone un temprano diagnóstico y tratamiento del RVU.

APUNTES HISTÓRICOS

Dado que el tracto urinario inferior es aséptico en condiciones normales las preguntas básicas que debemos hacernos acerca de los procesos inflamatorios serán:

1. Cuales son las bacterias de la infección urinaria.
2. Como acceden al tracto urinario.
3. Porqué a veces esta bacteria causa infección y otras no (E.L. Keyes 1926)¹.

Estas preguntas se hicieron antes de que se re-

conociera la asociación de reflujo e infección como el progenitor de la pielonefritis.

A pesar de su aparente simplicidad recoge la duda que aún hoy en día mantiene la perplejidad acerca de la pielonefritis.

A partir de la segunda mitad del siglo XX aparece gran cantidad de literatura sobre el reflujo vesicoureteral, su etiología y las consideraciones anatómicas correspondientes, su manejo, incluyendo protocolos de observación, múltiples técnicas quirúrgicas, y desde 1990 la descripción de técnicas endoscópicas de inyección de diferentes agentes.

Galeno² en época medieval, observó la competencia de la unión ureterovesical en las vejigas disecadas del perro llenadas a máxima capacidad a través de la uretra.

Otros, incluyendo a Pozzi S³, reconocieron el reflujo en animales de experimentación y en humanos pero no pudieron sacar conclusiones acerca de sí era normal o no.

Sampson⁴ observó que la normal oblicuidad del uréter a través de la vejiga, previene el reflujo y que en un paciente en el que se hizo anastomosis T-L, ocurrió reflujo. Reconoció también que en los casos que había reflujo, éste, podía ser causante de infección renal.

El trabajo de Sampson fue revisado por Young⁵, él había llegado a similar conclusión en 1898 en referencia al uréter normal y que en pacientes que tenían una unión ureterovesical normal, no había reflujo, incluso cuando la vejiga era distendida forzosamente a través de un catéter.

Lo que ha sido determinante y se ha mantenido a través de todos estos años de investigación, es el papel fundamental que juegan la anatomía y la embriología en la aparición del reflujo.

En 1892 Waldeyer, en una breve comunicación, introduce el concepto de una fascia ureteral lo cual ayudó a que los cirujanos de la época fueran conformando una idea unánime sobre la distribución anatómica del trigono y el uréter y su función como una unidad activa en la prevención del reflujo. Es solo hasta 1893 cuando Pozzi tiene una evidencia accidental de la aparición del reflujo en seres humanos, al ver retornar orina por el uréter distal luego de una nefrectomía. Es Batrina en 1935, quien introduce la cistografía miccional para el estudio del reflujo,

Hutch aparece en la escena a mediados de los años cuarenta, con estudios fisiopatológicos en parapléjicos y su efecto deletéreo sobre la función renal. Así progresivamente se va perdiendo la asociación que antes se tenía entre obstrucción del tracto urinario y la aparición de reflujo, abandonando la tendencia de la época de realizar plastias en Y-V para agrandamiento del cuello vesical. Hutch describe la técnica del reimplante con las indicaciones que conocemos en la actualidad, inaugurando una nueva etapa en el desarrollo de dicha cirugía.

Con la aparición de múltiples trabajos y los artículos de Hutch, el estudio del reflujo fue rápidamente aceptado en la comunidad urológica, desencadenando un interés marcado hacia la investigación de la infección y la hidronefrosis, relacionándolas con éste y se desarrollaron nuevas técnicas para su corrección.

Las técnicas quirúrgicas antirreflujo comenzaron a desarrollarse en la 2ª mitad del siglo XX, Hutch, describe su técnica en 1952 para la aplicación en parapléjicos. Politano y Leadbetter publicaron su técnica quirúrgica suprahialal y extravesical en 1958, que, junto a la técnica infrahialal de Cohen y la extravesical de Linch-Grégoir descrita en 1961, son de total uso en la actualidad en los casos en que se requieren.

Dentro de los estudios más serios que se realizaron sobre la fisiopatología del reflujo vesico ureteral están las publicaciones de Tanagho en asociación con Smith, Lyon y Hutch.^{6,7} en las que se describen

las diferentes estructuras anatómicas presentes en la unión uretero vesical y se analiza y controvierte la función de la fascia descrita por Waldeyer en 1892⁸.

En estos estudios, básicamente descriptivos, se analiza con intensidad el papel de las fibras musculares provenientes del uréter y como se unen a las diferentes capas musculares vesicales, para así formar la unión ureterovesical, tal como la conocemos en la actualidad. Desde este momento, se expresaba ya con claridad que la continuidad de estas fibras y la simple reorganización de la musculatura en la porción intravesical del uréter, era la base para la función fisiológica, prediciendo así, que cada vez que el trigono se contraía, inevitablemente se coaptaría la luz ureteral, siendo la base para la competencia de la unión ureterovesical.

Estudios realizados desde 1960, en pacientes que fueron llevados a reimplante ureteral, cuyos segmentos distales ureterales fueron seccionados y estudiados en comparación a controles sanos de cadáveres, mostraron una deficiencia marcada de la capa muscular. Se confirmó que en pacientes con reflujo primario, había deficiencia significativa de la musculatura del uréter intravesical, cuyas características iban mejorando a medida que se avanzaba proximalmente. Aquí aparecen los primeros hallazgos importantes confirmados posteriormente por el Dr. Lyon, sobre la estrecha correlación de la apariencia macroscópica del meato ureteral y la composición de la unión uretero vesical y el trigono.

Comienza de esta manera a vislumbrarse el hecho de que no estábamos solamente frente a un fenómeno pasivo de válvulas, sino a un mecanismo activo de contracción muscular. Los doctores Tanagho y Smith (1968), describen dos capas en el trigono en directa continuidad con el tercio distal del uréter sin interrupción o pérdida de musculatura, «El uréter cambia, a partir de su forma circular a una forma aplanada. Esta continuidad y la reorientación simple de la musculatura del uréter intravesical es la base de la función fisiológica».

Estudios realizados en los años 1960 por el Dr. Lyon, sobre la estrecha correlación entre la composición de la unión ureterovesical y el trigono, se vio que contra más deformado o lateralizado era el

meato ureteral, mayor era el reflujo y más marcada la deficiencia muscular y menor la porción intravesical ureteral. El orificio normal rodeado por su abundante musculatura es cerrado y circular en apariencia. De acuerdo a la severidad de la deficiencia muscular, el orificio progresivamente pierde su configuración tendiendo a lateralizarse y perdiendo sus límites en un triángulo igualmente poco definido y de apariencia débil⁹. Se correlaciona de esta forma por estudios histológicos que la apariencia endoscópica del orificio, coincide con la estructura histológica del uréter distal. Los estudios de Lyon, publicados en 1969, sobre la morfología del meato ureteral, donde encuentra que sólo el 4% de pacientes con meatos ureterales normales, presentan reflujo vesicoureteral, mientras que el 83% de aquellos con meato en forma de herradura y 100% de aquellos con meato en hoyo de golf, lo presentan¹⁰. Es curioso que tras estos descubrimientos y mientras hoy en día el reflujo vesicoureteral ocupa un tratado amplio en cualquier tratado de Urología Pediátrica, en los mejores textos de la literatura Estadounidense¹¹ y Británica¹² de los años 50 del siglo XX sólo contuvieran una o dos páginas. Estos estudios clásicos abrieron camino a una moderna área de desarrollo de técnicas quirúrgicas para tratar ésta enfermedad y extensos estudios sobre la historia natural del reflujo y, más importante aún, sentaron las bases del desarrollo de la especialidad de la Urología Pediátrica.

Desde la década de los 70 se ha clasificado el RVU en 5 grados por el Grupo Internacional de Estudio del Reflujo.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Contamos para el tratamiento del RVU con 3 opciones: Profilaxis antibiótica a largo plazo, cirugía abierta y tratamiento endoscopio; este último tiene ventajas sobre los otros 2 procedimientos, ofrece cura inmediata con mínimo procedimiento y no es necesario confiar en el suministro diario del antibiótico por parte de los padres; por otra parte el tratamiento antibiótico a largo plazo puede conducir a resistencias bacterianas que conduzcan a ITU.

En un estudio a lo largo de 15 años Schwab y col¹³, vieron que los RVU de grado I al III tenían una resolución del 13% anualmente, mientras que

los de grado IV y V solo lo hacían en un 5%. La media de resolución para los grados III fue de 4.5 años y para los IV de 9.5 años. Para los grados I la resolución fue del 83.3% y de un 35.5% para los grados IV. El estudio randomizado comparando el tratamiento médico con el endoscopio mostró un éxito del 38% y del 63% respectivamente después de 1 año de tratamiento. Aunque la cirugía abierta tiene un éxito del 92-98% es un procedimiento invasivo y requiere varios días de hospitalización y no está libre de complicaciones. Una importante ventaja del tratamiento endoscópico es su fácil repetición en casos de fallo después de la primera inyección. Un 80% de los padres, después de ofrecerles las 3 opciones de tratamiento eligen el tratamiento endoscópico¹⁴.

DIFERENTES MATERIALES USADOS PARA INYECCIÓN ENDOSCÓPICA

Politetrafluoroetileno (Teflón), ha sido el primer material empleado para el tratamiento del RVU a lo largo de 30 años. Desde la primera descripción del tratamiento endourológico experimental en 1984 en cerdos con Teflón llevada a cabo por Puri, la corrección endoscópica del RVU. Ha probado ser un tratamiento mínimamente invasivo y con un alto poder de resolución.

Las partículas de PTFE están suspendidas en una solución de glicerina al 50%. Aproximadamente el 90% de esas partículas son menores de 40hm, entre 5 y 100hm. Debido a su gran viscosidad requiere una inyección a alta presión. Después de la inyección de PTFE ocurre una reacción a cuerpo extraño con infiltración de histiocitos, seguido de encapsulación del implante por fino tejido fibroso. También puede ocurrir la formación de granuloma. Por otra parte se han descrito migraciones de partículas a distintos órganos, atribuida al tamaño menor de 60hm en diámetro, lo que permite su paso a los capilares directamente durante la inyección. Pequeñas partículas de PTFE pueden ser fagocitadas y transportadas a los nódulos linfáticos regionales o más allá. Uno de los resultados de esta migración es la formación de granulomas a distancia. Al no ser material biodegradable queda permanentemente acumulado. No se ha asociado a riesgo de malignización hasta la fecha.

Polidimetilsiloxano, silicona (Macroplastique), sustituyó en el uso al anterior desde 1998 lo comenzamos a usar en nuestro Servicio con muy buenos resultados. 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 400hm., aproximadamente el 7% de las partículas son menores de 50hm habiendo un teórico riesgo de migración a distancia. Así mismo hay riesgo de probable fagocitosis y al ser material no biodegradable queda permanentemente en el cuerpo. Requiere el uso de una pistola específica para su administración a gran presión.

Después de la inyección hay un flujo de macrófagos y fibroblastos, seguido de un descenso de células multinucleares, maduración de fibroblastos y crecimiento de colágeno. Las partículas de silicona quedan englobadas en una vaina fibrosa. La silicona, al igual que el PTFE se ha asociado a reacción autoinmune y desarrollo de granulomas.

Glutaraldehido unido a colágeno bovino, el colágeno ha sido usado para varios procedimientos médicos como componente de válvulas cardiacas, componente de suturas etc. Para la inyección endoscópica hay varias marcas comerciales disponibles (Zyderm, Zyplast, Contigen, GAX-35, GAX-65) que contienen colágeno bovino estéril altamente purificado, unido a glutaraldehido en solución salina; puede ser inyectado con jeringa sin ejercer presión.

In vitro e in vivo se ha demostrado que el colágeno bovino provoca invasión de fibroblastos, formando una matriz para depósito de colágeno endógeno y neovascularización. Tras la inyección pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluso en aquellos pacientes en que el test dérmico dio negativo. El colágeno bovino está también sujeto a posible transmisión de enfermedades infecciosas por vía sanguínea; sin embargo, no se ha comunicado formación de granuloma, ni migración de material.

Condrocitos, los condrocitos autólogos derivan del propio paciente y crecen en cultivo, la naturaleza autóloga de los condrocitos hace que éste método de tratamiento no sea inmunogénico, tampoco se ha observado migración pero el procedimiento para obtenerlos es arduo, con un complicado método de recolección que requiere anestesia general.

Dextranómero/ácido hialurónico copolímero, con nombre comercial Deflux, sin experiencia en el uso de los dos productos anteriores por nuestra parte, éste se comenzó a usar por nosotros en el 2001, con resultados similares a las diversas estadísticas. Es una solución viscosa de unión de microesferas de dextranómero, de 80 a 250hm de diámetro suspendidas en un 1% de gel transportador no animal, estabilizadas en hialuronato de sodio. Puede ser inyectada submucosa usando jeringa con la simple presión del dedo. A diferencia de PTFE y la silicona, el Dx/HA copolímero es biodegradable, además, la falta de dextrano libre evita cualquier reacción anafiláctica potencial.

La migración de fibroblastos y el crecimiento de colágeno entre las microesferas de dextranómero resulta por la infiltración del implante por tejido conectivo endógeno, estabilizando el volumen ya que el ácido hialurónico se degrada en las 12 semanas siguientes después del implante; la persistencia de las microesferas de dextranómero se ha demostrado en estudios en animales que persisten 3 años sin formación de granuloma o calcificación. Estos resultados se han mantenido en la clínica humana viéndose que el implante de Dx/HA copolímero es efectivo 5 años después en pacientes con RVU. La anchura de las partículas evita que pueda haber migración de las mismas a distintos órganos. Con esta sustancia se obtiene un 93.1 de buenos resultados con la 1ª inyección para los RVU grado III y del 77% para los grados IV y V. Se ha visto relación entre la edad del paciente y el fallo del STING, atribuible al alto grado de reflujo a edad temprana.

EL Dx/HA copolímero es el único material que la FDA ha aprobado para el tratamiento del RVU en niños. En este momento otros materiales están bajo investigación, por ejemplo el calciohidroxilapatita (Coaptite), es una versión sintética de material encontrado de forma natural en el hueso y en el diente con partículas de 75 a 125hm que previene la migración a distancia. Recientemente se está investigando el uso de células autólogas derivadas de músculo esquelético.

La práctica de la inyección vía endoscópica de Deflux aventaja a los demás productos existentes en la facilidad de introducción que puede realizarse por uno mismo sin necesidad de maniobras forza-

das como ocurre con los productos que se introducen con pistola de presión. La aplicación se realiza a través de un cistoscopio del 9.5 Fr. Localizado el meato ureteral se introduce una aguja por el canal de trabajo; se inyecta el producto subureteral a las 6 horarias y a nivel submucoso creando un habón debajo del meato ureteral, elevándolo y cerrando la boca meatal que queda situada en el apex del cráter formado. A los 2 meses se realiza una CUMS de control y si el RVU ha desaparecido se repite la CUMS de nuevo al año de la primera. En caso de no obtener resultado positivo, puede repetirse el proceso hasta tres veces. Se puede aplicar a cualquier tipo de reflujo, en general se admite que el tipo I y II son de aplicación médica y los III, IV y V lo son de aplicación endoscópica, aunque existen reflujos esenciales tipo II que persisten en el tiempo, producen ITU de repetición y obligan a realizar tratamiento endoscópico. En general, dado el proceso evolutivo del reflujo esencial hacia la mejoría, de no mediar causas que lo recomienden como la pielonefritis, somos partidarios de esperar al año de vida para practicarlo, aunque no sea condición obligada. En nuestro caso los resultados obtenidos con polidimetilxilosano y dextranómero/ácido hialurónico son similares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keyes EL: Urology. New York, Appleton-Century- Crofts, 1926.
2. Polk HC Jr: Notes on Galenic urology. Urol Surv 1965;15:2.
3. Pozzi S: Ureteroverletzung bei Laparotomie. Zentralbl Gynakol 1893;17:97.
4. 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.
5. Young HH: Editorial comment to ascending renal infection. Johns Hopkins Hosp Bull 1903; 4:334
6. Uropatía no obstructiva. Reflujo vesicoureteral: Historia, etiología y manejo conservador. Lowell R. King, en Kelalis. Clinical pediatric urology. 1ª edición. Philadelphia: W Saunders Co., 1976. Capítulo 11. 342-50.
7. Tanagho E, Guthrie T, Lyon R. The intravesical ureter in primary reflux. The journal of Urology. 1969;101:824-36.
8. Tanagho E, Meyers F, Smith D. The trigone: Anatomical and physiological considerations. 1. In relation to the ureterovesical junction. J Urology. 1968;100:623-32.
9. Dewan P. Ureteric reimplantation: A history of the development of surgical techniques. BJU International. 2000;85:1000-6.
10. Lyon RP, Marshall S, Tanagho E. The ureteral orifice. Its configuration and competence. J Urology 1969.
11. Campbell MA: Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1951.
12. Higgins TT, Williams DI, Nash DFE: The Urology of Childhood. London, Butterworth, 1951.
13. Schwab CW, Jr, Wu HY, Selman H, Smith G H, Snyder HM, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15- year perspective. J Urol, 2002;168: 2594.
14. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Napo S, Patricolo B, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. B Ju Int. 2003;92:28.