



Check for updates

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Corrección endoscópica del reflujo vesicoureteral. Revisión narrativa

### **Endoscopic correction of vesicoureteral reflux. Narrative review**

Daniel A. Díaz-Cardona<sup>1</sup>, Natalia Hurtado-Cano<sup>2</sup> y Daniela Marulanda-Sandoval<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Urología, Facultad de Ciencias de la Salud; <sup>2</sup>Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Libre, Valle del Cauca, Cali, Colombia

#### Resumen

En esta revisión narrativa se plantea como objetivo realizar una descripción amplia y específica acerca de los agentes abultantes utilizados para la corrección endoscópica del reflujo vesicoureteral disponibles en el mercado hasta la actualidad, sus tasas de éxito y de complicaciones. Este texto se realizó a partir de una búsqueda sistemática con las palabras clave enunciadas a continuación como términos MESH. Se describen los distintos tipos de sustancias y se exponen los resultados de los artículos revisados. Finalmente se plantean las conclusiones.

**Palabras clave:** Reflujo vesicoureteral. Agentes de volumen. Dextrans. Vurdex®. Deflux®. Vantris®.

#### Abstract

The objective of this narrative review is to describe in a broad and specific way all the bulking agents used in the endoscopic correction of vesicoureteral reflux currently available, their success and complication rates. This text was done by a systematic search with the keywords seen below in MESH terms. The different types of substances are described, and the results of the reviewed articles are presented. Finally, conclusions are made.

**Keywords:** Vesicoureteral reflux. Bulking agents. Dextrans. Vurdex®. Deflux®. Vantris®.

#### Introducción

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia los uréteres e incluso al sistema colector superior<sup>1</sup>. El primer estudio de esta patología se reportó en 1893 en modelos animales<sup>2</sup>.

El RVU es una de las causas más importantes de nefropatía en la población pediátrica en un gran número de países desarrollados y en vías de desarrollo<sup>3</sup>. Se considera la anomalía congénita del tracto urinario más común en los pacientes pediátricos<sup>4</sup>, con una incidencia estimada de aproximadamente el 0,4-1,8%. Sin

embargo se considera que existen un gran número adicional de casos asintomáticos que pasan desapercebidos sin un diagnóstico certero<sup>5</sup>. Alrededor del 30-50% de niños menores de cinco años que desarrollan infecciones del tracto urinario febril tienen RVU<sup>6</sup> y está asociado a un 7-17% de niños con diagnóstico de enfermedad renal terminal a nivel mundial<sup>7</sup>. En Colombia la incidencia de RVU no ha sido bien documentada, sin embargo, hasta 2017 se estimaba que se presentaba en el 1% de la población pediátrica normal y hasta el 17,1% en pacientes pediátricos con diagnóstico de al menos un episodio de infección de vías urinarias (ITU) febril<sup>8</sup>.

#### \*Correspondencia:

Daniela Marulanda-Sandoval

E-mail: danielamarulanda.unilibre1b@gmail.com

0120-789X / © 2023 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 05-04-2023

Fecha de aceptación: 09-08-2023

DOI: 10.24875/RUC.23000052

Available online: 26-09-2023

Urol. Colomb. 2023;32(3):107-114

[www.urologiacolombiana.com](http://www.urologiacolombiana.com)

La causa más común del RVU es la inadecuada inserción ureteral en la vejiga<sup>4</sup>, lo que resulta en una anormalidad funcional o anatómica<sup>5</sup>. Puede ser clasificado según su etiología o su severidad. Según su etiología se clasifica en RVU primario y secundario. El RVU primario está dado por un túnel intravesical en la unión ureterovesical anormalmente corto. El secundario es dado por un aumento de la presión intravesical<sup>7</sup> que generalmente es desencadenado por alguna uropatía obstructiva como estrechez uretral, valvas uretrales posteriores o por vejiga neurogénica<sup>4</sup>. De acuerdo con su severidad se usa la clasificación internacional de RVU basada en los hallazgos de la cistouretrografía miccional, donde se definen cinco grados de reflujo (I-V) de acuerdo con las características anatómicas<sup>7</sup>. La severidad determina la posibilidad de resolución espontánea de la patología y el riesgo de daño renal. El grado de severidad es inversamente proporcional a la tasa de resolución<sup>7</sup>. Se han reportado tasas de resolución espontánea cerca del 100% en RVU grado I y II, y regresión del 20 al 60% en grados III al V<sup>9</sup>.

El tratamiento del RVU tiene como objetivo a corto plazo prevenir infecciones urinarias febris, y a largo plazo preservar la función renal<sup>10</sup>, evitando secuelas como lesión renal parenquimatosa, hipertensión y enfermedad renal crónica<sup>7,11</sup>.

Las opciones de tratamiento incluyen manejo médico con terapia antibiótica profiláctica<sup>11</sup>, corrección quirúrgica con abordajes abiertos o laparoscópicos<sup>3</sup> y la inyección subureteral de agentes abultantes por vía endoscópica que nace como alternativa mínimamente invasiva<sup>10</sup> que permite cumplir con el objetivo de minimizar la morbilidad asociada al método terapéutico de elección<sup>10</sup>. La tasa de éxito estimada en cirugía abierta es del 95-98%, mientras que la tasa de éxito en manejo endoscópico con sustancias abultantes es del 80-95%<sup>12</sup>. La mejor opción terapéutica debe ser individualizada, por lo que es debatible<sup>13</sup>.

A pesar de que el manejo endoscópico no es tan efectivo como el reimplante ureteral en cualquiera de sus técnicas (abierta o laparoscópica)<sup>5</sup>, es una alternativa mínimamente invasiva que ha sido ampliamente aceptada en todo el mundo<sup>14</sup>. La tasa de éxito de la corrección endoscópica depende de múltiples factores que incluyen el grado del RVU y los síntomas del tracto urinario inferior asociados<sup>7</sup>.

La corrección endoscópica se logra al inyectar un agente abultante con el fin de disminuir el calibre del meato ureteral y alargar el túnel del uréter distal en la vejiga<sup>15</sup>. Existen dos técnicas ampliamente descritas. Por un lado, la inyección subureteral transureteral

(STING por sus siglas en inglés) fue la primera técnica introducida por Matouschek en 1981, donde originalmente se usaba pasta de teflón como agente abultante y consistía en aplicarlo en 2-3 mm por debajo del oriñón ureteral en la posición 6 según las manecillas del reloj. Por otro lado, la técnica de implantación de hidrodistensión (HIT por sus siglas en inglés) fue descrita por primera vez en el 2004. En esta técnica, la luz del uréter distal se distiende por presión hidrostática del agua de infusión y el agente abultante se inyecta 4 mm en la mucosa del túnel del uréter distal en una posición de las 6 según las manecillas del reloj<sup>16</sup>.

Un metaanálisis de 2016 sugiere que la técnica HIT es superior a la técnica STING para la corrección de RVU sin importar los grados usando dextranómero/ácido hialurónico (Dx/HA), a pesar de la disminución en la tasa de éxito al aumentar el grado de RVU en ambas técnicas, la HIT supera a la STING en la resolución del RVU en el tiempo<sup>15</sup>.

El uso de sustancias abultantes para la corrección endoscópica del RVU se ha convertido en una de las principales opciones terapéuticas en la actualidad, por lo que existen diferentes tipos de sustancias disponibles en el mercado. El objetivo principal es asegurar la eficacia y seguridad del uso de cada una de estas sustancias.

Una de las primeras sustancias abultantes usadas fue el polidimetilsiloxano (Macroplastique®), comercializado desde 1996 en Francia<sup>17</sup>, es un elastómero de silicona sólido que se encuentra suspendido en un gel bioexcretable soluble en agua<sup>18</sup>, se compone de partículas sólidas y su textura es irregular. Su tasa de eficacia es cercana al 85% en todos los grados de reflujo<sup>17</sup>. Un estudio prospectivo realizado en Austria comparó la eficacia de una única inyección de Macroplastique® y Deflux® con seguimiento a un año, en sus resultados a los tres meses se evidenció que el reflujo fue corregido en el 86,2% en el grupo Macroplastique® y el 71,4% en el grupo Deflux®, la tasa de resolución disminuye gradualmente al 80,5% en el grupo Macroplastique® y al 68,8% en el grupo Deflux®<sup>19</sup>.

El Hospital for Sick Children en Toronto realizó un estudio que comparó la reimplantación ureteral extravesical y la inyección subureteral endoscópica de polidimetilsiloxano Macroplastique® entre el año 1997 y 2000 con 180 pacientes. Se encontró una tasa de éxito del 80,6% para el grupo del manejo endoscópico con agente abultante Macroplastique® a los tres meses postoperatorio, por otro lado la tasa de éxito de la

reimplantación quirúrgica fue del 95,8% a los tres meses, que aumentó al 98,8% un año después<sup>18</sup>.

Dentro de las sustancias más utilizadas y aceptadas disponibles en la actualidad podemos encontrar: copolímero de Dx/HA (Deflux®, Uppsala, Suecia), copolímero de poliacrilato-polialcohol (PPC) (Vantris®, Córdoba, Argentina)<sup>20</sup> y Dx/HA (Vurdex®, Dexell®)<sup>12</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio con el uso de una sustancia nueva, el polimetilmetacrilato (PMMA) y dextrano reticulado (PMMA/Dx), Dexol®, fabricado por Chungwha Medipower Corporation (Seúl, Corea)<sup>8,21</sup>. Sin embargo, aún no tiene estudios de seguimiento a largo plazo u otros estudios que permitan conocer más a fondo su efectividad y perfil de seguridad.

Deflux® fue aprobado en el año 2001 por la FDA (*Food Drug Administration*). Es un gel viscoso biocompatible formado por microesferas de dexanrómero de 80 a 120 micrómetros en diámetro y ácido hialurónico no animal<sup>1</sup>. Fue introducido en el año 1995 por Stenberg y Lackgren<sup>14</sup>. La tasa de éxito global dependiendo del grado de RVU oscila entre un 68 y 92%<sup>1</sup> y la tasa de recurrencia del RVU entre el 10 y el 26%<sup>1</sup>.

Vantris® se lanzó en el 2008 en Córdoba, Argentina, como un nuevo agente abultante. Es una sustancia no biodegradable de origen sintético, cuyo componente es el copolímero de PPC, el cual es una sustancia biocompatible no absorbible<sup>22</sup>. Dicha sustancia genera la formación de una cápsula fibrótica que puede resultar en una mejor estabilidad y durabilidad a largo plazo para el tratamiento del RVU.

El primer ensayo clínico se publicó en 2010 con la participación de 83 pacientes, donde tuvo éxito en el 81,9% de los pacientes, con un número bajo de complicaciones, y su efectividad era comparable con otras sustancias usadas en urología pediátrica<sup>9</sup>.

Existen otras marcas de agentes abultantes, pero cuyo componente se deriva del Dx/HA similar al Deflux®, las cuales son utilizadas en diferentes países de Latinoamérica y Europa con diferentes rangos de precio.

Aunque la tasa de éxito depende de múltiples factores como el grado de RVU, la experticia del cirujano y la localización anatómica de los uréteres, entre otros, se considera que la naturaleza de la sustancia abultante puede tener grandes implicaciones en el efecto y la tasa de éxito<sup>14</sup>. Aún se debate acerca del agente abultante ideal para la corrección endoscópica, es por eso por lo que en esta revisión narrativa se evalúa la eficacia de diferentes tipos de sustancias disponibles en el mercado.

## Resultados

Al revisar las diferentes bases de datos se encontró una gran cantidad de publicaciones dentro de la literatura sobre RVU. Se eliminaron aquellos artículos que no brindaron comparación de alguno de los cuatro agentes de volumen, se incluyeron aquellos que aportaron información sobre tasa de éxito, morbilidad, complicaciones y técnica utilizada.

En general, se identificaron 14 publicaciones (publicadas entre 2009 y 2020) que brindaban información detallada sobre el manejo endoscópico del RVU con sustancias abultantes. En 2009 se publicaron los resultados preliminares de un estudio prospectivo multicéntrico acerca del tratamiento endoscópico del RVU con PPC (Vantris®) en niños con RVU realizado en seis hospitales de dos países, durante el 2005 y 2006. Este estudio incluyó 83 pacientes (29,5% hombres y 70,5% mujeres). El estudio reportó una tasa general de resolución del RVU en el 88,7% tras un año de seguimiento. Mediante análisis estadísticos se demostró que al realizarse este tipo de tratamiento en pacientes con menor grado de RVU se encontraban mejores resultados, con un éxito en los pacientes con RVU grado II significativamente mejor que en pacientes con grados de reflujo más altos. Las complicaciones posquirúrgicas reportadas fueron fiebre (4,9%), disuria (9,8%), dolor lumbar (6,6%) e ITU no febril (1,6%). Los resultados preliminares del estudio fueron satisfactorios, con un éxito reportado en el 88,6% de las unidades ureterales y el 81,9% de los pacientes, tasas comparables con aquellas obtenidas con otras sustancias usadas hasta el momento<sup>9</sup>.

Durante el 2014 se publicó un estudio multicéntrico sobre la corrección endoscópica del RVU utilizando Vantris® como agente abultante y evaluando la efectividad y morbilidad. Se incluyeron 611 pacientes (201 niños y 401 niñas) y un total de 809 uréteres. En el estudio se reportó una efectividad del 93,8% tras la primera inyección de la sustancia abultante y fallo para corregir el reflujo en el 1,6%. Como complicación se reportó obstrucción en la unión vesicoureteral (VUJO) en el 1,2% de la población estudiada, donde el 0,7% requirió reimplante ureteral y el 0,5% se manejó con la inserción de stent. Como conclusión el estudio menciona que la inyección subureteral con Vantris® es un procedimiento simple, seguro y efectivo para tratamiento de todos los grados de RVU<sup>23</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en el 2015 por el Departamento de Uroología de la Universidad Hacettepe (Turquía) se estudiaron 240 pacientes que

fueron sometidos a manejo endoscópico con la inyección de dos agentes abultantes (Deflux® y Dexell®) basados en copolímero de Dx/HA. Se estableció que la diferencia entre estos dos agentes radica en el tamaño de las microesferas de cada sustancia. Deflux® cuenta con microesferas de dextranómero de 80-250 micrómetros y Dexell® con microesferas de 80-120 micrómetros. Se excluyeron pacientes con procedimientos para corrección de RVU previos, con valvas ureterales, doble sistema colector o algún defecto espi- nal. El procedimiento se realizó con la técnica STING. Se usó Deflux® en 109 pacientes y Dexell® en 131 pacientes. La tasa de éxito general fue del 73,2%. Además encontraron que los parámetros como sexo, lateralidad, grado de RVU, presencia de disfunción miccional, cicatriz renal o infección perioperatoria no afectaron al resultado, mientras que la edad menor de 54 meses afectaba negativamente al resultado. Se encontró ITU en el 20% y no se encontró obstrucción ureteral en el periodo de seguimiento (hasta seis meses posquirúrgico)<sup>3</sup>.

Durante ese mismo año, un estudio retrospectivo reportó los resultados y tasas de éxito de dos agentes abultantes. Una comparación entre Deflux® y Vantris® analizó los factores que afectaron los resultados del tratamiento endoscópico en RVU en niños. Se estudiaron 80 pacientes (49 niñas y 31 niños) entre 1 y 12 años tratados entre 2007 y 2014. Un grupo se manejó con Deflux®, con 45 pacientes y 57 uréteres, con una tasa de corrección del 73,3% (33 pacientes), el segundo grupo se trató con Vantris® e incluyó 35 pacientes y 45 uréteres, con una tasa de corrección del 88,5% (31 pacientes). Al comparar ambos grupos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa, la tasa de éxito de la inyección con PPC Vantris® fue significativamente más alta que la del grupo Dx/HA Deflux® ( $p < 0,05$ ). No se encontró como complicación la obstrucción ureteral, tampoco reacciones adversas o toxicidad. En conclusión, los datos reportados indican que las 2 sustancias abultantes proporcionan un alto nivel de resolución del reflujo, adicionalmente, la tasa de éxito del PPC Vantris® fue significativamente más alta que la evidenciada con Dx/HA Deflux®, e incluso con menor cantidad de material<sup>14</sup>.

En el 2016 se publicó en la *Revista de Urología Pediátrica* un estudio retrospectivo que buscó comparar la eficacia y las complicaciones en la corrección del RVU con inyección endoscópica de dos agentes abultantes, el Dx/HA (Dexell®) y el PPC (Vantris®) en una muestra de 73 pacientes, para un total de 88 unidades renales con RVU grado IV-V. Se excluyeron todos los

pacientes con valvas de uretra posterior, doble sistema colector, divertículo parauretral y vejiga neurogénica. Se usó el método STING. Sesenta y tres unidades recibieron Dexell® y 25 unidades recibieron Vantris®. Se evidenció con la primera inyección una tasa de éxito del 53,9% en el grupo de Dexell® y una tasa del 80% en el grupo de Vantris®. Dentro de las complicaciones se encontró un solo caso de VUJO tardía con Vantris® a los tres meses del seguimiento. Se concluyó que Vantris® tiene una mayor tasa de éxito, sin embargo fue el único grupo que presentó complicaciones en el periodo de seguimiento<sup>24</sup>.

Durante el 2016 en la Universidad de Gaziantep (Turquía) se realizó una revisión retrospectiva con el objetivo de comparar dos agentes abultantes entre el Dexell® (Dx/HA) y el Vantris® (PPC), buscando datos sobre la efectividad de las técnicas de inyección y sus posibles complicaciones, con especial énfasis en la VUJO. Incluyó 95 pacientes (69 niñas y 26 niños) a quienes se le realizó tratamiento endoscópico entre el 2009 y 2015. Se prefirió Dexell® sobre Deflux® por razones de costo-efectividad. Se dividió en dos grupos: el grupo 1 recibió inyección con Vantris® (PPC), que incluyó 50 pacientes con 70 uréteres, reportando una tasa de efectividad de 88,6% (62 uréteres); el grupo 2 tratados con Dexell® (Dx/HA), con un total de 45 pacientes y 74 uréteres, con una tasa de resolución del 70,3% (52 uréteres). Las tasas de resolución fueron significativamente mejores en el grupo 1 comparado con el grupo 2 ( $p = 0,007$ ). Como complicaciones se reportó necesidad de reimplantación ureteral o de inserción de stent por VUJO en siete pacientes en el grupo 1 (se observó en seis de 34 uréteres tratados con técnica doble HIT y solo en un uréter tratado con método STING, reportando una diferencia significativamente más alta con técnica doble HIT comparada con STING), no se observó estas complicaciones en el grupo 2. En conclusión, los autores informan que el tratamiento endoscópico del RVU con Vantris® (PPC) tiene mejores tasas de resolución, pero más altas tasas de VUJO (en particular en pacientes más jóvenes tratados con técnica doble HIT) comparado con Dexell® (Dx/HA)<sup>25</sup>.

También en 2016, en la Universidad de Varsovia (Polonia), se estudiaron 217 unidades renales con RVU grado II-IV; 108 fueron tratadas con inyección de Deflux® y 109 con Vantris®. Se excluyeron pacientes con disfunción vesical al momento del procedimiento y se usó la técnica STING. Se evidenció que después de la primera inyección con Deflux®, 68 unidades (63%) resolvieron el RVU, después de la segunda inyección 30 unidades

(27,8%) resolvieron, después de la tercera inyección 10 unidades (9,2%) resolvieron. Con la primera inyección de Vantris®, 101 unidades renales (92,7%) resolvieron el RVU, después de la segunda inyección 8 unidades (7,3%) resolvieron. Se concluyó que Vantris® promueve mayor y casi completa resolución después de la primera inyección comparado con Deflux®, además de ser seguro y efectivo para todos los grados de RVU<sup>20</sup>.

Adicionalmente, en 2016, otro estudio retrospectivo comparó la eficacia clínica de dos agentes abultantes de Dx/HA (Deflux® y Vurdex®) en el tratamiento del RVU. Se estudiaron 104 niños (24 niños y 80 niñas) con un total de 164 uréteres, desde 2010 hasta 2015. Se dividió en dos grupos, el grupo que recibió Deflux® incluyó 65 niños y 106 uréteres, con una tasa de éxito general del 93,3% (99 uréteres). El grupo que recibió Vurdex® incluyó a 39 niños y 58 uréteres. Se obtuvo una tasa de éxito general del 94,8% (55 uréteres). Se concluyó que no hubo diferencias significativas en las tasas de éxito de ambos grupos ( $p = 0,714$ ), sin embargo los autores mencionan que el Vurdex® presenta una ventaja en relación con el costo, significativamente más bajo con los mismos resultados del Deflux®<sup>12</sup>.

En el 2017 se realizó un estudio con una muestra de 125 pacientes y un total de 197 unidades renales con RVU grado II-V tratadas con Vantris®. El seguimiento solo lo completaron el 89,6% (112 pacientes) y el 89,8% de las unidades renales (177 unidades). Se usó la técnica STING y todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo cirujano. Después de la primera inyección, el 86,4% (153 unidades) resolvieron el RVU. Después de la 2.ª inyección, el 99,4% (176 unidades) resolvieron el RVU. Después de la tercera inyección, el 100% (177 unidades) resolvieron el RVU. La única complicación asociada al procedimiento fue la obstrucción ureteral tardía, requiriendo reimplante ureteral en todos los casos (8 pacientes aproximadamente entre 1,1-2,9 años después de la inyección, comprometiendo 11 unidades renales). En conclusión, exponen al agente Vantris® como efectivo y seguro, sin embargo anotan la necesidad de realizar seguimiento a largo plazo, ya que la complicación asociada encontrada de VUJO se presentó de manera tardía<sup>22</sup>.

En 2018 se publicó un ensayo clínico aleatorizado que buscó comparar los resultados radiológicos y clínicos del tratamiento endoscópico del RVU primario entre el uso endoscópico de Vantris® (PPC) y Deflux® (Dx/HA) en pacientes con RVU grado III a V, con seguimiento entre 2014 y 2017. Se consideró éxito radiológico si el grado de RVU postoperatorio fue 0 y éxito clínico a la ausencia de infecciones de tracto

urinario febris durante el seguimiento. Incluyeron 44 pacientes y 73 uréteres, se dividió en dos grupos estadísticamente homogéneos y comparables. El grupo que recibió Vantris®, con 22 pacientes y 34 uréteres, y el grupo que recibió Deflux®, con 22 pacientes y 39 uréteres. La tasa de éxito general fue de 82,2% (corrigió 60 de 73 uréteres), sin diferencia estadística entre ambos grupos. Tasa de éxito radiológica 82,2% y tasa de éxito clínico 92,3%, similar en ambos grupos. Como complicación se reportó ITU febril en el 6,81% de los pacientes. La tasa de éxito fue pobre en RVU grado V, ya que solo se corrigió en 9 de 16 (56,2%) uréteres. Como conclusión reportan que Vantris® (PPC) y Deflux® (Dx/HA) tuvieron resultados similares, con una tendencia a mejor tasa de éxito con Vantris® con una única inyección<sup>26</sup>.

En el 2019 se llevó a cabo un estudio retrospectivo para comparar la tasa de éxito entre Deflux® y Vantris® en 108 pacientes y un total de 171 unidades renales con RVU primario unilateral y bilateral grado II-IV. A 43 pacientes (64 unidades) se les inyectó Vantris® y a 65 pacientes (107 unidades) Deflux®.

Para Vantris® el éxito fue mayor, alcanzando un 92,2% de unidades renales y un 90,6% de pacientes, mientras que Deflux alcanzó un 75,7% de unidades y un 58,4% de pacientes con una  $p$  estadísticamente significativa. Se reportó obstrucción ureteral postoperatoria temprana con mayor frecuencia en el grupo que recibió Deflux® en comparación con el grupo que recibió Vantris® (3 vs. 4 pacientes). En el grupo de Deflux® el tiempo para presentar obstrucción ureteral tardía fue de 22 meses, mientras que en el grupo de Vantris® fue de 4 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la técnica de aplicación usada. El procedimiento fue realizado por el mismo cirujano en todos los pacientes. No se le realizó seguimiento a toda la muestra. Concluyen que la efectividad es mayor con la inyección de Vantris®<sup>11</sup>.

Un estudio publicado en el 2020 evaluó la eficacia del manejo endoscópico usando Deflux® como agente abultante en pacientes con RVU de alto grado (IV-V). Incluyó a 30 niños menores de un año (50 uréteres), se alcanzó ausencia de síntomas en 27 pacientes (90%). Las complicaciones documentadas fueron hematuria en el 6,6% de los pacientes, ITU en el 3,3% y obstrucción ureteral en el 3,3%. Finalmente concluyen que la inyección endoscópica de Dx/HA en la unión vesicoureteral es una intervención mínimamente invasiva y efectiva para tratar RVU de alto grado (IV-V)<sup>4</sup>.

## Discusión

Gracias a la introducción de la corrección endoscópica del RVU mediante la inyección de agentes abultantes, desde sus inicios en el 2009 se han utilizado diferentes sustancias que han pretendido generar un efecto correctivo que evite el retorno de orina al sistema colector superior con la mayor tasa de efectividad y seguridad. No es sorpresivo haber evidenciado altas tasas de complicaciones con el uso de las primeras sustancias, poco biodegradables y difícilmente asimilables por el tejido de la vía urinaria. Lo que se ha encontrado dentro de la fisiopatología del mecanismo de acción de las sustancias biocompatibles y de origen no animal es una reacción inflamatoria granulomatosa dada por células gigantes que reaccionan de manera aguda y que después es reemplazada por fibroblastos, generando fibrosis y pseudoencapsulación. Esta reacción inflamatoria ocurre debido a que las células gigantes promueven la hidrólisis del hidrogel, siendo esta una reacción completamente benigna y que no tiene ningún efecto nocivo a largo plazo, tal como se evidencia y concluye en un estudio publicado en el *Journal of Urology* en 2003 donde se realizó un análisis retrospectivo de la histopatología en pacientes que recibieron uno o más implantes de copolímero de Dx/HA entre febrero de 1996 y abril del 1999. Por lo anterior, en contraste con una sustancia no biocompatible y de origen animal como las que se usaban anteriormente se esperaría probablemente una reacción inflamatoria mayor que generaría mayores complicaciones<sup>27</sup>.

Sin embargo, gracias a estos hallazgos, a lo largo de los años se han logrado lanzar al mercado mundial nuevas sustancias abultantes como alternativa, permitiendo realizar estudios y publicaciones dando a conocer su uso, sus ventajas, sus tasas de éxito, las posibles complicaciones y sus tasas asociadas.

Esta revisión ha permitido encontrar varios estudios que pretenden dar respuesta a todas esas preguntas que surgen al utilizar un agente abultante como método de corrección endoscópica del RVU. Se logra evidenciar que en la mayoría de los estudios se reportan resultados con altas tasas de efectividad que son iguales o mayores al 88,7% y tasas de complicaciones menores o iguales al 1,2%. Un estudio publicado en el 2014 reportó como complicación la VUJO en el 1,2% de su muestra con el uso de Vantris® (PPC), donde el 0,7% requirió reimplante ureteral y el 0,5% la inserción de stent ureteral<sup>23</sup>; sin embargo, un ensayo clínico de 2018 con una muestra de 44 pacientes reportó como única complicación ITU febril en el 6,8% de su

población, sin detección de obstrucción vesicoureteral<sup>15</sup>. Un tercer estudio publicado en el *Journal of Pediatric Surgery* en 2016 describió como complicación la VUJO en el 14% de los pacientes tratados con Vantris®, sin evidencia de dicha complicación en sus pacientes tratados con Dexell® (Dx/HA)<sup>25</sup>.

Adicionalmente, en uno de los estudios comparativos entre PPC y Dx/HA llevado a cabo en 80 pacientes se evidenció una tasa de éxito del 88,8% para PPC con una media de 0,5 ml de producto y una tasa de éxito del 73,3% para Dx/HA con una media de 0,9 ml, concluyendo dentro del estudio que el PPC tiene una tasa de éxito mayor utilizando menor material<sup>14</sup>.

Por lo anterior se podría concluir que este agente garantiza un procedimiento simple, seguro y efectivo, incluso al ser utilizado en distintos grados de reflujo, pero con tasas más altas de VUJO como complicación asociada<sup>9,23</sup>.

Es posible considerar que esta tasa de complicaciones asociadas a este tipo específico de agente abultante podría tener asociación al mecanismo fisiopatológico e histológico de acción, tratándose de una molécula más estable que genera un proceso fibrótico más consistente en comparación con los otros agentes y por lo tanto al considerar su uso requiere de menor volumen de sustancia para generar el efecto deseado. Esta condición inherente al agente abultante debe ser tenida en cuenta por el cirujano para prever la necesidad de seguimiento y control clínico suficiente que permita identificar la posible complicación asociada.

En los estudios realizados comparando dos agentes abultantes del mismo tipo (Deflux® y Dexell®) se identificó una tasa de éxito general superior al 70% y no se encontraron complicaciones<sup>3</sup>. En otros estudios se ha preferido el uso de Dexell® sobre Deflux® a pesar de ser ambas sustancias abultantes de Dx/HA, que, al final del día, la determinación del uso de uno u otro agente se basa en razones de costo-efectividad<sup>25</sup>.

Cabe resaltar que en los estudios en los que se compararon dos agentes abultantes de distintos tipos de Dx/HA (Dexell®, Deflux®) y PPC (Vantris®) se evidenciaron tasas altas de éxito, con diferencias que podrían interpretarse como estadísticamente no significativas a favor del PPC (Vantris®), teniendo a su favor menor cantidad de inyecciones requeridas para alcanzar mayores tasas de resolución del RVU y por ende una mayor tasa de éxito general. En cuanto a las complicaciones, se evidenciaron bajas tasas de complicaciones<sup>1,14,20,22,24-26</sup>. Sin embargo, es importante resaltar que no todos los estudios cumplieron el mismo tiempo

de seguimiento ya que este variaba entre tres meses a 2,9 años.

Dentro de lo revisado no se logró establecer una relación clara entre las técnicas de inyección, los diferentes agentes abultantes y la tasa de éxito, por lo que se podría contemplar que la técnica de inyección no es un factor determinante para la efectividad de la terapia. Sin embargo, un metaanálisis publicado en el 2016 comparó la eficacia de dos técnicas endoscópicas para la corrección de RVU, STING vs. HIT, usando como agente abultante el Dx/HA (Deflux®), donde se encontró una tasa de efectividad general significativamente más alta con la técnica HIT (82,5%) comparada con la técnica STING (71,4%)<sup>15</sup>.

Adicionalmente, en un estudio del 2016 se comparó la efectividad del Dx/HA y PPC donde se encontró como complicación la VUJO en el 14% de los pacientes tratados con Vantris® (siete pacientes) donde seis de esos pacientes fueron tratados con técnica doble HIT y solo uno con técnica STING, donde se concluyó que esta complicación fue significativamente más alta al usar la técnica doble HIT comparada con la técnica STING<sup>25</sup>.

Con respecto al agente abultante Vurdex®, solo se cuenta con un estudio del 2016 donde se comparó su eficacia vs. Deflux® para el tratamiento del RVU; se reportó una tasa de éxito general para Vurdex® del 94,8% y para Deflux® del 93,3%, sin diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo se tiene una ventaja con respecto al precio significativamente más bajo de Vurdex® con los mismos resultados de Deflux®. A pesar de este reporte, se requieren más estudios comparativos con otras sustancias disponibles para el manejo de dicha patología<sup>12</sup>.

Adicionalmente, en los últimos años se han desarrollado y experimentado con nuevas sustancias para el manejo del RVU, como es el caso de un estudio realizado en Corea en el 2020 donde se reportaron los resultados preliminares del uso de un nuevo agente abultante compuesto de una mezcla de dextrano reticulado y polimetilmetacrilato (PMMA/Dx). En una muestra de 18 pacientes se obtuvo una tasa de resolución del 69,7% dando como resultado que dicha sustancia puede ser usada para el manejo de RVU con tasas de éxito comparables con las sustancias que actualmente se usan y con una baja tasa de complicaciones. El PMMA/Dx puede ser un nuevo material efectivo para el manejo endoscópico del RVU<sup>21</sup>. Se requieren más estudios aleatorizados y comparativos con sustancias ya instauradas para confirmar el uso seguro y efectivo de esta nueva sustancia.

Indiscutiblemente el hecho de contar en el mercado con distintos tipos y marcas comerciales de agentes

abultantes amplía el horizonte de la terapia del RVU y así mismo amplía la posibilidad de realizar comparaciones con el fin de identificar la mejor opción terapéutica para los pacientes teniendo en cuenta sus particularidades y evaluando así los determinantes de la terapia. Se considera que la mayoría de los estudios cuentan con una buena metodología científica. Sin embargo, se identificaron limitantes como el tamaño muestral y dificultades en el seguimiento, teniendo en cuenta que este no se realizó durante el mismo tiempo en todos los pacientes y no se estandarizó un tipo de examen o condiciones específicas para evaluar efectividad y seguimiento que permitieran identificar posibles complicaciones asociadas a la terapia. Teniendo en cuenta lo anterior, estas limitantes pueden marcar una diferencia significativa entre las sustancias utilizadas.

Esta revisión narrativa sugiere que la inyección endoscópica de agentes abultantes es una alternativa segura y efectiva para el manejo del RVU, hallazgos importantes teniendo en cuenta al RVU como la anomalidad funcional y anatómica del tracto urinario más común en la población pediátrica.

De manera general se concluye que existe una alta tasa de éxito y una baja tasa de complicaciones en los diferentes estudios, permitiendo considerar a la corrección endoscópica del RVU con agentes abultantes como una terapia efectiva y una de las principales opciones terapéuticas consideradas en la actualidad. Es importante tener en cuenta la necesidad de realizar más estudios *a priori* con un tamaño de muestra suficiente, con una metodología de aleatorización rigurosa, con estándares específicos de análisis de resultados y con un tiempo de seguimiento suficiente para poder dar resultados con mayor peso epidemiológico y de mayor confiabilidad.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.**

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Alizadeh F, Omidi I, Haghani S, Khorrami MH, Hossein Izadpanahi M, Sichani MM. A comparison between dextranomer/hyaluronic acid and polyacrylate polyalcohol copolymer as bulking agents for treating primary vesicoureteral reflux. *Urol J.* 2019;16(2):174-9.
2. Bohne AW, Urwiler RD, Armento DF. Vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1961;86(5):548-50.
3. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Koni A, Tekgul S. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: Does bulking substance matter? *J Pediatr Urol.* 2015;11(2):90.e1-90.e5.
4. Al Hindi S, Mubarak M, al Aradi H. High-grade vesicoureteral reflux in infants: Our experience with endoscopic subureteric injections. *Urologia.* 2022;89(1):120-5.
5. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J Urol.* 2020;27(6):480-90.
6. Moliterno JA, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):221-8.
7. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol.* 2009;6:481-9.
8. Penagos-Tascón L, Atehortúa-Baena P, María Rodríguez-Padilla L, Hoyos-Orrego A, Penagos Tascón L. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la infección del tracto urinario neonatal en un hospital en Medellín, 2013-2017. *Iatreia.* 2022;35(1):11-20.
9. Ormaechea M, Ruiz E, Denes E, Gimenez F, Dénes FT, Moldes J, et al. New tissue bulking agent (polyacrylate polyalcohol) for treating vesicoureteral reflux: Preliminary results in children. *J Urol.* 2010;183(2):714-8.
10. Hajiyev P, Burgu B. Contemporary management of vesicoureteral reflux. *Eur Urol Focus.* 2017;3(2-3):181-8.
11. Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: The children's hospitals of Atlanta experience. *J Urol.* 2003;170(1):211-5.
12. Pogorelić Z, Gudelj K, Budimir D, Todorić J, Jukić M, Furlan D, et al. Comparison of dextranomer/hyaluronic acid based bulking agents in the treatment of vesicoureteral reflux in children: Deflux vs. Vurdex. *Can J Urol.* 2016;23(3):8312-7.
13. Ripatti L, Viljamaa HR, Kauko T, Kyttö V, Rautava P, Sipilä J, et al. Trends in the surgical management of vesicoureteral reflux in Finland in 2004-2014. *Scand J Urol.* 2021;55(1):67-71.
14. Taskinlar H, Avlan D, Bahadir GB, Delibaş A, Nayci A. The outcomes of two different bulking agents (dextranomer hyaluronic acid copolymer and polyacrylate-polyalcohol copolymer) in the treatment of primary vesico-ureteral reflux. *International Braz J Urol.* 2016;42(3):514-20.
15. Yap TL, Chen Y, Nah SA, Ong CCP, Jacobsen A, Low Y. STING vs. HIT technique of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2015-20.
16. Yu RN, Roth DR. Treatment of vesicoureteral reflux using endoscopic injection of nonanimal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel: Initial experience in pediatric patients by a single surgeon. *Pediatrics.* 2006;118(2):698-703.
17. Aubert D. Traitement endoscopique du reflux vésico-uréteral par implant de polydiméthylsiloxane (Macroplastique): revue de la littérature. *Progrès en Urologie.* 2010;20(4):251-9.
18. Aboutaleb H, Bolduc S, Upadhyay J, Farhat W, Bägli D, Khoury A. Sub ureteral polydimethylsiloxane injection vs. extravesical reimplantation for primary low grade vesicoureteral reflux in children: A comparative study. *J Urol.* 2003;169:313-6.
19. Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane vs. dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2002;60(5).
20. Warchol S, Krzemien G, Szmigielka A, Bombinski P, Brzewski M, Dudek-Warchol T. Comparison of results of endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using two bulking substances: Dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) vs. polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris). *J Pediatr Urol.* 2016;12(4):256.e1-256.e4.
21. Kim SW, Lee YS, Im YJ, Han SW. New bulking agent for the treatment of vesicoureteral reflux: Polymethylmethacrylate/dextranomer. *Invest Clin Urol.* 2018;59(3):206-12.
22. Warchol S, Krzemien G, Szmigielka A, Bombiński P, Toth K, Dudek-Warchol T. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol.* 2017;70(3):314-9.
23. 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.
24. Kocaoğlu C. Endoscopic treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with two bulking substances: Dextranomer hyaluronic acid copolymer vs. polyacrylate polyalcohol copolymer in children. *J Pediatr Surg.* 2016;51(10):1711-5.
25. Karakus SC, User İR, Kilic BD, Akçaer V, Ceylan H, Ozokutan BH. The comparison of dextranomer/hyaluronic acid and polyacrylate-polyalcohol copolymers in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Pediatr Surg.* 2016;51(9):1496-500.
26. García-Aparicio L, Blázquez-Gómez E, Martín O, Pérez-Bertoléz S, Arboleda J, Soria A, et al. Randomized clinical trial between polyacrylate-polyalcohol copolymer (PPC) and dextranomer-hyaluronic acid copolymer (Dx/H) as bulking agents for endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux (VUR). *World J Urol.* 2018;36(10):1651-6.
27. Stenberg A, Larsson E, Läckgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: Histological findings. *J Urol.* 2003;169(3):1109-13.