

Tratamiento del reflujo vesicoureteral usando una inyección endoscópica de gel de ácido hialurónico estabilizado, de origen no animal/dextranómero: experiencia inicial en pacientes pediátricos, experiencia de un cirujano individual

Richard N. Yu, MD, PhD^a, y David R. Roth, MD^{a,b}

OBJETIVO: La inyección endoscópica de gel de ácido hialurónico estabilizado, de origen no animal/dextranómero (AHENA/Dx), es una opción de tratamiento reconocida cada vez más para el reflujo vesicoureteral (RVU). El procedimiento es menor comparado con la cirugía abierta y, cuando es eficaz, evita la necesidad de profilaxis antibiótica a largo plazo. Presentamos los datos de los 18 primeros meses usando este gel para tratar a niños con RVU.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se reclutaron a pacientes pediátricos ≤ 15 años de edad con RVU primario no complicado para el tratamiento endoscópico con gel de AHENA/Dx. Se programó una cistouretrografía miccional de seguimiento ≥ 2 semanas después del tratamiento, y la resolución del RVU se definió como grado 0. A los pacientes con persistencia del proceso se les ofreció repetir el tratamiento con gel de AHENA/Dx.

RESULTADOS: De los 120 pacientes tratados, 6 se perdieron para el seguimiento y 7 todavía tenían que someterse a la cistografía postratamiento. Los 107 pacientes restantes (población de eficacia) tenían una edad media de 4,1 años (límites 0,5-15), un grado mediano de reflujo de 2 (límites 1-5). El tiempo medio hasta la cistografía de seguimiento fue de 9,7 semanas (límites 2-26). El RVU se había resuelto en el 82,2% de pacientes y el 86,9% de uréteres después del tratamiento endoscópico inicial con el gel. Después de un segundo tratamiento en 14 pacientes, la tasa de resolución global del reflujo aumentó hasta el 90,7%. Refirieron dolor postoperatorio en el flanco 2 pacientes, aunque fue de naturaleza leve y transitoria. No se refirieron otros efectos adversos. Ningún paciente se sometió a cirugía abierta para el RVU.

CONCLUSIONES: El tratamiento endoscópico con gel de AHENA/Dx es eficaz en una elevada proporción de niños con RVU, y, en opinión de los autores del

presente informe, puede considerarse como una opción de tratamiento de primera línea.

INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) es la anomalía más frecuente del tracto urinario en niños, afectando a alrededor del 1% de todos los pacientes pediátricos^{1,2}. El proceso se caracteriza por el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el riñón, aumentando el riesgo de infección del tracto urinario superior, aparición de cicatrices renales y, a largo plazo, lesión renal e hipertensión²⁻⁵. De acuerdo con las directrices de 1997 de la American Urological Association, en EE.UU. la mayor parte de pacientes con el proceso se tratan utilizando profilaxis antibiótica o reimplantación ureteral. Aunque son eficaces en el tratamiento de la infección sintomática del tracto urinario (ITU) y se utilizan ampliamente como agentes profilácticos en niños con RVU, los antibióticos no están aprobados por la Food and Drug Administration para esta indicación. Además, esta estrategia requiere el cumplimiento con el tratamiento farmacológico a largo plazo, potencialmente favorece la resistencia a los antibióticos y no cura el proceso⁶. La reimplantación ureteral ofrece una probabilidad elevada de curar esta entidad, pero es un procedimiento quirúrgico cruento que requiere hospitalización y entraña un riesgo de complicaciones sustanciales^{7,8}. Más de 20 años atrás, se propuso una tercera opción de tratamiento, la inyección endoscópica^{9,10}. Dicha opción no se incluyó en las directrices de la AUA porque, en 1997, la FDA no había aprobado ningún agente inyectable. Al cabo de 4 años, el primer material aprobado por la FDA para la inyección endoscópica en niños con RVU (grados II-IV) fue el gel de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal/dextranómero (AHENA/Dx) (Deflux[®]; Q-Med AB, Uppsala, Suecia). Está compuesto por microesferas de enlaces cruzados de dextranómero (80-250 μm de diámetro) suspendidas en un 1% de gel transportador de ácido hialurónico estabilizado, de origen no animal.

El gel AHENA/Dx es un material biodegradable que no migra desde el lugar de la inyección a órganos distantes^{11,12}. Además, carece de propiedades inmunogénicas o de la posibilidad de provocar una transformación maligna¹³. La experiencia a largo plazo ha indicado la

^aScott Department of Urology, Baylor College of Medicine; ^bDepartment of Pediatric Urology, Texas Children's Hospital, Houston, Texas, Estados Unidos.

Conflictos de interés: el Dr. Roth recibe honorarios de Q-Med por los servicios prestados para la formación de urólogos por lo que respecta a las inyecciones de gel de AHENA/Dx.

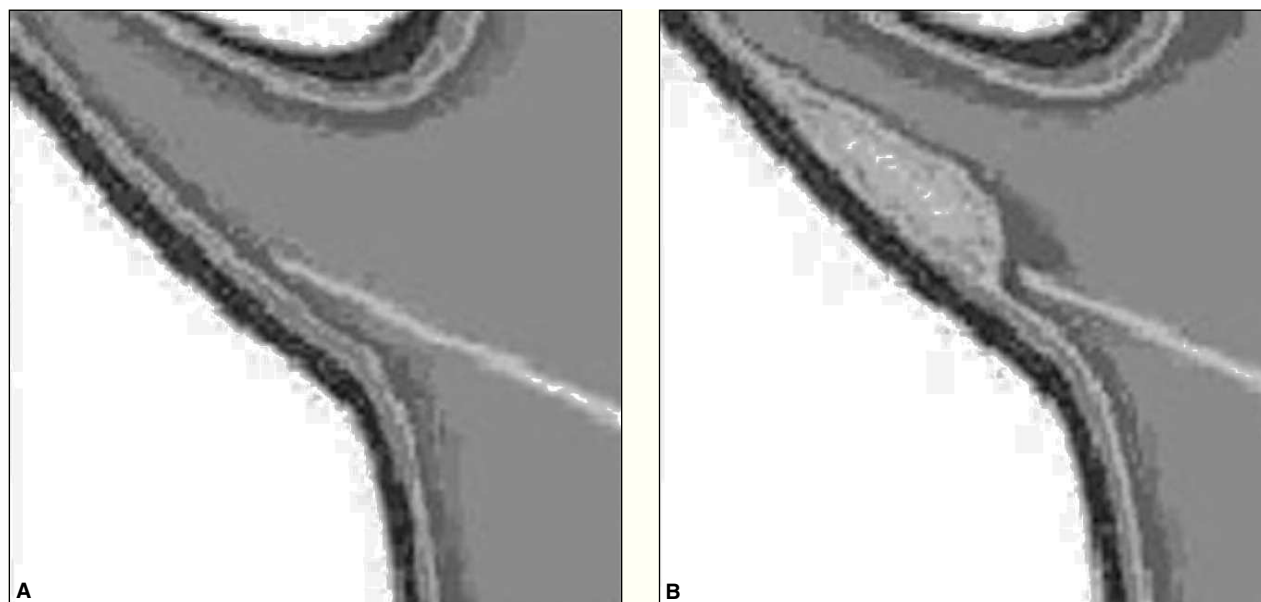


Fig. 1. (Con autorización de Q-med Scandinavia Inc y Q-med AB.) A. Inserción inicial de la aguja en el uréter para la inyección THI. B. Localización del gel tras la inyección THI.

ausencia de efectos adversos crónicos del tratamiento de niños con este gel^{14,15}.

En general, la inyección endoscópica se practica como procedimiento ambulatorio, evitando a los pacientes el trauma de la cirugía mayor y de la hospitalización. Se efectúa rápidamente (alrededor de 15 minutos) y no requiere incisión. Además, recientemente se han descrito tasas de curación que se acercan a las de la cirugía abierta, en particular con un procedimiento de inyección de reciente desarrollo^{16,17}.

Pocos urólogos de EE.UU. han descrito su experiencia inicial con la inyección endoscópica de este gel para el RVU. En el presente artículo, describimos la eficacia y tolerabilidad para todos los pacientes tratados con el gel durante los primeros 18 meses de administración de este tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para este estudio abierto, se reclutaron niños ≤ 15 años de edad con un diagnóstico de RVU primario, no complicado, de grado I-V (unilateral o bilateral). El proceso se diagnosticó mediante una cistouretrografía miccional seriada (CUMS) y a todos los pacientes se les presentaron las opciones de tratamiento siguientes: 1) profilaxis antibiótica; 2) reimplantación ureteral; o 3) inyección subureteral de gel de AHENA/Dx. La elección de los padres determinó el tratamiento ulterior del reflujo. Los criterios de exclusión para la inyección subureteral incluyeron vejiga neurógena, divertículo de Hutch, extrofia vesical, uréteres dobles, antecedentes de cirugía o tratamiento endoscópico del RVU y enfermedad grave concurrente. Los pacientes con reflujo bilateral o antecedentes de reflujo se trataron ambas unidades renales. Así mismo, se inyectaron los uréteres contralaterales sin reflujo con anomalías anatómicas (ectopia cefálica) o antecedentes previos de reflujo, lo que coincide con las indicaciones de los autores de la reimplantación contralateral de los uréteres sin reflujo.

El estudio se efectuó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de revisión institucional del Baylor College of Medicine para una revisión retrospectiva de

las historias de los pacientes. Se obtuvo el consentimiento informado firmado de todos los padres o tutores de los pacientes.

Los pacientes fueron tratados entre el 2 de junio de 2003 y el 18 de enero de 2005. El tratamiento se administró de acuerdo con el procedimiento de inyección transuretral subureteral¹⁰ (INTS) o la técnica de hidrodilatación-implantación¹⁷ (THI), en función de los hallazgos abdominales intraoperatorios. Para el procedimiento INTS, los pacientes recibieron anestesia general y se les colocó en posición de litotomía. Se utilizó un cistoscopio Storz de calibre 9,5 (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Alemania) para facilitar la inyección del gel a través de una jeringa llena previamente (tipo estándar de baja presión) y una aguja (calibre 3,7, 21 G con una punta de 23 G) según lo suministrado por Q-Med AB. La aguja se insertó tangencialmente hasta una profundidad de 4-5 mm, justo por debajo del orificio ureteral (en posición horaria de las 6 de la mañana), para la inyección hasta la creación de una protuberancia prominente. El uréter distal y el orificio ureteral se elevaron, aumentando la longitud submucosa del uréter. El procedimiento THI se efectuó de forma parecida, pero con los cambios siguientes. El gel se inyectó en la submucosa ureteral distal (posición horaria de las 6). Se utilizó una irrigación presurizada (hidrodilatación) del uréter para facilitar el posicionamiento correcto de la aguja. Se interrumpió la hidrodilatación y la aguja se insertó hasta una profundidad de 4 mm. Acto seguido se inyectó el gel hasta la coaptación completa del uréter (fig. 1) (en caso de coaptación insuficiente, se practicó adicionalmente una inyección con el procedimiento INTS estándar). Inicialmente, en los primeros casos sólo se usó el procedimiento INTS. Más tarde, en la mayoría de pacientes se usó una combinación de técnicas de inyección INTS y THI, en función de los hallazgos anatómicos en el momento de la cirugía y el proceso de la inyección.

Unos 30 minutos antes de iniciar el procedimiento se administró cefazolina profiláctica preoperatoria (30 mg/kg/dosis). Como profilaxis antibiótica postoperatoria se administraron 200 mg de sulfametoxazol y trimetoprim (TMP) 40 mg por 5 ml, a una dosis de 2 mg de TMP/kg/dosis/día, o nitrofurantoina en dosis de 1-2 mg/kg/día como dosis diaria única, hasta que la cistografía postoperatoria confirmó la resolución del reflujo.

Para monitorizar la eficacia del tratamiento los niños regresaron para una evaluación con CUMS como mínimo 2 semanas después del tratamiento. Los procedimientos se efectuaron utilizando un protocolo estándar y la resolución del reflujo se definió como grado 0. Además, se formularon preguntas a los pa-

cientes y sus padres sobre cualquier acontecimiento adverso observado después del tratamiento. Se practicaron ecografías renales postratamiento sin observarse anomalías específicas. Si los pacientes presentaron una resolución del reflujo y no se observaron problemas adicionales con las ITU, no se practicaron estudios CUMS adicionales. Se planificó un estudio ecográfico renal de seguimiento un año después del procedimiento.

Se ofreció un tratamiento repetido con la inyección del gel a los pacientes en los que el reflujo persistía (grado \geq II). Una vez más, esta segunda implantación se siguió de una CUMS programada en cualquier momento \geq 2 semanas postratamiento. Los pacientes con un reflujo de grado 0-I de acuerdo con la última CUMS no se sometieron sistemáticamente a un tratamiento o evaluación adicional, a menos que presentaran ITU posteriores.

Los datos se analizaron para todos los niños sometidos al tratamiento con el gel. Los niños sin resultados de la CUMS después de la última implantación del gel se excluyeron del análisis de la población de eficacia. Además, se excluyeron del análisis de eficacia los uréteres sin reflujo 0 en el período basal. Los datos de eficacia se estratificaron de acuerdo con el grado de reflujo, y de acuerdo con el momento en que los pacientes se presentaron en la clínica (para evaluar el efecto de la experiencia de los autores con la técnica sobre la eficacia del tratamiento). No se efectuó un análisis para determinar la significación estadística de las diferencias entre grupos.

RESULTADOS

Pacientes y procedimientos

Entre el 2 de junio de 2003 y el 18 de enero de 2005 se trataron endoscópicamente un total de 120 niños con RVU. La proporción mujeres:varones de estos pacientes fue de 4,5:1 y su edad media era de 4,1 años (límites 0,5-15). En 76 pacientes se identificó reflujo bilateral o indicaciones en el uréter contralateral que justificaban la inyección del gel, de modo que inicialmente se trataron un total de 196 uréteres. De éstos, 14 eran uréteres sin reflujo que cumplieron los criterios de tratamiento contralateral. El volumen medio de gel inyectado fue de 1,0 ml por uréter. Después del tratamiento inicial, 6 pacientes se perdieron para el seguimiento y 7 todavía no se habían sometido a la CUMS postoperatoria y no pudieron incluirse en el análisis ulterior. Por lo tanto, la población de eficacia consistió en 107 pacientes, en los que se trataron 162 uréteres con reflujo. El grado basal de reflujo de estos uréteres se muestra en la tabla 1: el grado mediano de reflujo fue de 2.

Se sometieron a una segunda inyección endoscópica porque el reflujo no se resolvió después del primer tratamiento 15 pacientes (14%); 14 de estos pacientes se incluyeron en la población de eficacia, esperando un paciente la repetición de la CUMS. En el momento de la cistoscopia repetida, se identificó una migración medial de una pequeña cantidad de gel o ninguna prueba de una inyección previa. Durante el período del estudio, 8 pacientes (9,3%) que se habían sometido a una inyección unilateral de Deflux desarrollaron un nuevo reflujo contralateral tras el tratamiento endoscópico. Durante el período de estudio de 18 meses ningún paciente se sometió a un tercer tratamiento y ninguno se sometió a una reimplantación ureteral. Las CUMS de seguimiento se efectuaron 2-26 semanas después del tratamiento (media 9,7 semanas).

Eficacia

El reflujo se resolvió en 88 pacientes (82,2%) después de un tratamiento único con el gel (es decir, bilateral-

TABLA 1. Grado basal de uréteres incluidos en el análisis de eficacia

Grado	Reflujo bilateral	Unilateral: reflujo izquierdo	Unilateral: reflujo derecho	N.º total de uréteres
Grado I	20	6	4	30
Grado II	42	10	4	56
Grado III	38	8	3	49
Grado IV	22	2	1	25
Grado V	2	0	0	2
Total	124	26	12	162

Ciento siete pacientes, se excluyeron 14 uréteres contralaterales sin reflujo.

mente ausencia de reflujo). Después de la segunda implantación el número de pacientes libres de reflujo aumentó hasta 97 (90,7%). Ningún paciente requirió una tercera implantación.

Cuando se examinaron los resultados por uréter en lugar de por paciente, se identificaron resultados similares con un total del 86,9% tratados satisfactoriamente después de la primera implantación, con un aumento hasta el 92,6% después de la segunda. En la figura 2 se muestran las tasas de respuesta positiva para los uréteres, estratificados de acuerdo con el grado basal de reflujo, en función de los datos del primer seguimiento. Es evidente una ligera disminución de la tasa de resolución porque el grado de reflujo basal aumenta de II a IV, aunque esta tendencia se invierte por la tasa de eficacia del 100% con el grado V. La tasa de resolución del reflujo para la segunda inyección de gel fue del 64,3%, moderadamente más baja que la del primer tratamiento (figura 3). Todos los uréteres tratados que presentaban un grado inicial de reflujo de 0 permanecieron libres de reflujo durante todo el estudio.

En los 50 primeros pacientes tratados, después del primer tratamiento endoscópico, la tasa de resolución fue del 85,0%, una cifra que apenas se modificó (83,9%) para los 50 pacientes siguientes.

Tolerabilidad

En el presente estudio no se observaron complicaciones asociadas a la inyección endoscópica de gel. Refirieron dolor postoperatorio en el flanco 2 pacientes, pero fue de breve duración (menos de 4 horas inmediatamente después del procedimiento) y no requirió ninguna intervención. No se refirieron efectos adversos adicionales.

DISCUSIÓN

El presente estudio ha demostrado que la inyección endoscópica de gel de AHENA/Dx puede administrarse satisfactoriamente a niños con RVU sin una experiencia previa de la técnica. El reflujo se resolvió en más del 90% (ausencia de reflujo) en la última CUMS, después de 1-2 tratamientos. De forma parecida, el reflujo se resolvió en el 92,6% de uréteres después de 1-2 tratamientos. Merece la pena destacar que en el 82,2% de niños bastó una inyección endoscópica y ninguno de los pacientes se sometió a cirugía abierta durante el período del estudio. En pacientes que no respondieron a la primera inyección endoscópica el tratamiento repetido demostró ser viable con una tasa de resolución de la segunda inyección que se acercó a los 2 tercios.

Fig. 2. Resultados ureterales después del primer procedimiento con la inyección de AHENA/Dx, estratificados de acuerdo con el grado de reflujo basal. Resueltos: ausencia de RVU en la última CUMS; agravados: grado de RVU peor que el basal en la última CUMS.

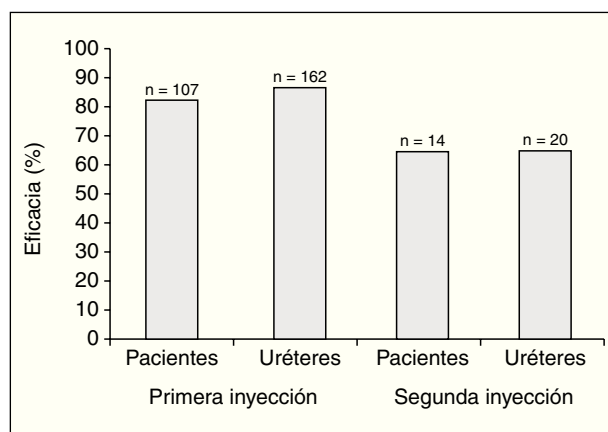
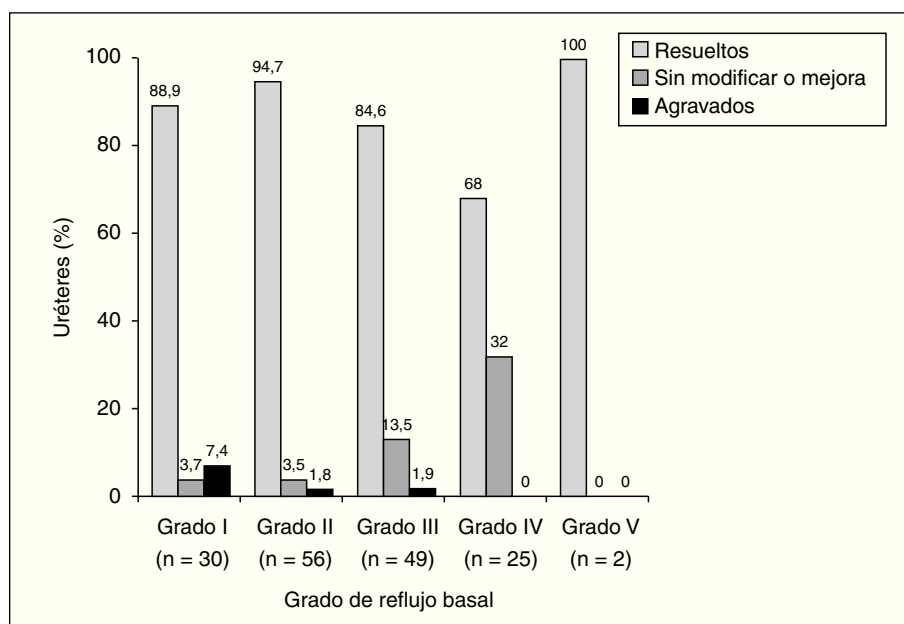


Fig. 3. Comparación del número total de pacientes y de uréteres tratados satisfactoriamente después de la primera y segunda implantación del gel AHENA/Dx.

El presente estudio proporcionó pruebas de una disminución de la probabilidad de resolución del reflujo entre niños con un reflujo de alto grado tratados con el gel. Aunque en el reflujo de grado V se observó una tasa de resolución del 100%, es preciso tener en cuenta que sólo se trataron 2 uréteres con este grado, de modo que este resultado debe considerarse con precaución. No obstante, la tasa más baja de resolución específica de grado (grado IV) fue del 68%, lo que significa que la mayor parte de pacientes pueden esperar un resultado positivo. La técnica de inyección puede influir en la sensibilidad de la tasa de resolución del grado basal. Administrando el gel con el empleo de la técnica INTS, previamente se ha descrito que la probabilidad de fracaso aumenta con una gravedad creciente del reflujo basal¹⁵.

No obstante, en un estudio reciente sobre el gel administrado utilizando la técnica THI sus autores indicaron la ausencia de correlación entre la tasa de eficacia y el grado basal¹⁷.

Los resultados del presente estudio coinciden con los resultados favorables descritos en estudios previos sobre inyección endoscópica del gel. En un estudio efectuado por Lackgren et al, con una duración media del seguimiento de 5 años, los investigadores demostraron que el 68% de pacientes que recibieron 1-3 tratamientos endoscópicos respondieron positivamente (es decir, reflujo de grado 0-1) en su última CUMS¹⁵. Estos datos se obtuvieron con el procedimiento INTS. En un estudio más reciente sobre el gel se compararon los resultados tras un tratamiento individual administrado usando la técnica INTS o THI. Al igual que en el presente estudio, se trataron uréteres con reflujo de grado I-IV¹⁷. Entre pacientes tratados con el procedimiento INTS, el 71% presentaba un reflujo de grado 0 como mínimo 3 meses después del tratamiento, comparado con un 89% para la THI. Previamente con la inyección subureteral se ha mencionado una curva de aprendizaje relativamente breve, con una menor tasa de curaciones en los primeros casos¹⁸. No obstante, no documentamos esta curva de aprendizaje con tasas de curación constantemente altas en todos los pacientes. No está clara la razón de que en nuestras manos no se haya producido dicha curva, pero podría guardar relación con la prolongada historia de tratar a niños con problemas urológicos.

Cuando se considera la eficacia a largo plazo del gel, la biodegradabilidad de la sustancia parece una importante consideración. Es predecible que el volumen del implante disminuya con el tiempo, afectando potencialmente a la eficacia. Cuando se inyecta el gel en la submucosa, el AHENA se degrada durante un período de semanas. Al mismo tiempo, se estimula la proliferación de colágeno entre las microesferas de dextranómero y

en un estudio clínico se ha puesto de relieve que esto limita la reducción del volumen en un 19% durante los 3 primeros meses del tratamiento^{11,18}. Además, en un estudio efectuado en animales se ha demostrado que durante 12 meses la reducción del volumen sólo es del 23%¹³. Como consecuencia, el gel inyectado puede curar el reflujo durante un período prolongado. En un estudio a largo plazo, más del 95% de uréteres libres de reflujo 3-12 meses después del tratamiento permanecían libres de reflujo dilatador a los 2-5 años¹⁵. Se requieren datos a largo plazo adicionales para confirmar la persistencia de la curación obtenida con el gel, pero las pruebas actuales indican que los niños con una curación demostrada mediante la CUMS poco después del tratamiento no requieren una evaluación con CUMS sistemática de seguimiento, como mínimo, en ausencia de infecciones urinarias recurrentes.

En el presente estudio se inyectaron 10 uréteres con reflujo de grado I. Las indicaciones del tratamiento fueron la presencia de reflujo contralateral de mayor grado o el contexto clínico tradicional de las infecciones urinarias a pesar de la administración profiláctica de antibióticos. Es interesante destacar que en el 7,4% de los uréteres con reflujo de grado I se observó una agravación después del tratamiento. Esto podría deberse a la variabilidad inherente del RVU clasificado por la cistografía.

En el presente estudio, a pesar de que con la CUMS se estableció que no tenían reflujo en uno de los dos uréteres, 14 pacientes recibieron inyecciones bilaterales. Estas inyecciones se practicaron debido al aspecto anatómico anómalo del orificio ureteral o a los antecedentes de reflujo. Estos uréteres no se incluyeron en los análisis de eficacia. Además, en los estudios contemporáneos se demuestra una tasa de falsos negativos del 5-8% con la CUMS^{19,20}, lo que respalda el concepto de inyectar el gel en los orificios ureterales contralaterales de aspecto anómalo.

En el presente estudio los pacientes tratados con el gel apenas experimentaron complicaciones, refiriendo sólo en dos casos dolor postoperatorio en el flanco que fue de naturaleza leve y transitoria. Este hallazgo coincide con los estudios previos que demuestran que la implantación del gel es bien tolerada^{15,17,18}. Esta ausencia de efectos adversos es atribuible a las propiedades fundamentales del gel de ácido hialurónico estabilizado, de origen no animal/dextranómero: ausencia de posibilidad de reacciones inmunogénicas o autoinmunes, formación de granuloma, mutación de ADN o migración del lugar de la inyección¹¹⁻¹³. De hecho, en un estudio histopatológico sobre gel de AHENA/Dx, efectuado en pacientes con RVU, una media de 3 años después del tratamiento, sólo se demostraron pruebas de una reacción inflamatoria menor¹⁴. Los autores llegaron a la conclusión de que el gel es bien tolerado y eficaz para niños con reflujo.

La inyección endoscópica del gel de AHENA/Dx se ha propuesto como tratamiento de primera línea para la mayor parte de niños con RVU persistente²¹⁻²³. Por lo tanto, la cirugía abierta se reserva para los casos de alto grado y para los niños que no responden a hasta 3 procedimientos de tratamiento endoscópico. Una importante ventaja de esta estrategia del tratamiento es que en muchos niños se evita el trauma y el riesgo de complicaciones asociadas con la cirugía abierta. De hecho, en dos sondeos de las preferencias de padres informados se

ha indicado que los pacientes prefieren la inyección endoscópica sobre la cirugía abierta o la profilaxis antibiótica a largo plazo^{22,24}. Junto con los resultados obtenidos durante los 18 primeros meses de experiencia en nuestro centro, estas consideraciones significan que recomendaríamos la adopción general del gel de AHENA/Dx como tratamiento de primera línea para niños con reflujo vesicoureteral de grado II-IV.

CONCLUSIONES

En conclusión, en el presente estudio se demuestra que la inyección endoscópica de AHENA/Dx puede curar el RVU en una proporción elevada de pacientes. Por lo tanto, consideramos el tratamiento endoscópico con este gel una opción valiosa para niños con el proceso y debe tenerse en cuenta como tratamiento de primera línea en lugar de la profilaxis con antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr.* 1999; 88(suppl):22-30.
2. Riccabona M. Management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Curr Opin Urol.* 2000;10:25-8.
3. Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F, Stephens FD. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol.* 1976;115:728-30.
4. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics.* 1981;67:392-400.
5. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail.* 1994;16:27-35.
6. Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 1999;88(suppl):48-52.
7. Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol.* 2004;22:96-106.
8. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997;157:1846-51.
9. Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral Teflon-injection [en alemán]. *Urologe A.* 1981;20:263-4.
10. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:7-9.
11. Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short term clinical results. *J Urol.* 1995;154:800-3.
12. Stenberg AM, Sundin A, Larsson BS, Lackgren G, Stenberg A. Lack of distant migration after injection of a 125iodine labelled dextranomer based implant into the rabbit bladder. *J Urol.* 1997;158:1937-41.
13. Stenberg A, Larsson E, Lindholm A, Ronneus B, Stenberg A, Lackgren G. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA analysis. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33:355-61.
14. Stenberg A, Larsson E, Lackgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. *J Urol.* 2003;169:1109-13.
15. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2001;166:1887-92.
16. Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass L, Colhoun E. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer: preliminary results. *J Urol.* 2003;170:1541-4.

Yu RN et al. Tratamiento del reflujo vesicoureteral usando una inyección endoscópica de gel de ácido hialurónico estabilizado, de origen no animal/dextranómero: experiencia inicial en pacientes pediátricos, experiencia de un cirujano individual

17. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol.* 2004;171:2413-6.
18. 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;170:211-5.
19. Oak SN, Kulkarni B, Chaubal N. Color flow Doppler sonography: a reliable alternative to voiding cystourethrogram in the diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *Urology.* 1999;53:1211-4.
20. Piaggio G, Degl' Innocenti ML, Toma P, Calevo MG, Perfumo F. Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:18-22.
21. Lackgren G, Lottman H, Hensle TW, Stenberg A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and urinary incontinence in children. *AUA Update Series.* 2003;Volume XXII, Lesson 34: 294-9.
22. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int.* 2003;92:285-8.
23. Stenberg A, Hensle TW, Lackgren G. Vesicoureteral reflux: a new treatment algorithm. *Curr Urol Rep.* 2002;3:107-14.
24. Ogan K, Pohl HG, Carlson D, Belman AB, Rushton HG. Parental preferences in the management of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2001;166:240-3.