

## Cirugía Pediátrica

### Manejo del reflujo vesicoureteral en la infancia

D.J. PELÁEZ MATA

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo.*

#### RESUMEN

El reflujo vesicoureteral (RVU) es uno de los problemas urológicos más frecuentemente diagnosticados en la infancia. La asociación con infecciones de orina y la posible lesión renal secundaria explican su importancia. Exponemos los conocimientos etiopatogénicos actuales de la nefropatía por reflujo y revisamos las pruebas diagnósticas que se deben realizar en los pacientes con sospecha de RVU.

Existen varias opciones terapéuticas. La posibilidad de remisión espontánea del RVU justifica la profilaxis antibiótica prolongada. Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico son la persistencia de reflujo a pesar del tratamiento médico y los RVU de alto grado. Repasamos las indicaciones de tratamiento endoscópico, que se ha convertido en una opción terapéutica alternativa al tratamiento quirúrgico y médico, con una elevada tasa de éxitos.

**Palabras clave:** Reflujo vesicoureteral; Infección urinaria; Tratamiento endoscópico; Niños.

#### ABSTRACT

Vesicoureteral reflux (VUR) is one of the most frequently diagnosed problems in childhood. Its association with urine infections and possible secondary renal lesions explain its importance. We present the present day etiopathogenic knowledge on reflux nephropathy and review the diagnostic tests that should be performed in patients with suspicion of VUR.

There are several therapeutic options. The possibility of spontaneous remission of VUR justifies prolonged antibiotic prophylaxis. The most frequent indications for surgical treatment are persistence of reflux in spite of medical treatment and high grade VURs. We review the indications of the endoscopic treatment, which has become an alternative therapeutic option to surgical and medical treatment with a high rate of success.

**Key words:** Vesicoureteral reflux; Urinary infection; Endoscopic treatment; Children.

#### INTRODUCCIÓN

El reflujo vesicoureteral (RVU) se define como el flujo retrógrado de orina desde la vejiga al tracto urinario superior. Es el problema médico más importante de la urología pediátrica, con una incidencia del 1-2% de los niños sanos y del 30-50% de aquellos con infecciones del tracto urinario (ITU). Ocurre predominantemente en niñas y aunque la mayoría son esporádicos, se han descrito casos con agrupamiento familiar.

La importancia clínica del RVU se debe a su asociación con ITU y la lesión renal que puede ocasionar.

#### ETIOPATOGENIA

El mecanismo antirreflujo, que impide el flujo retrógrado de orina de la vejiga a los uréteres, resulta de la inte-

*Correspondencia:* David J. Peláez Mata. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Central de Asturias. c/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo. E-mail: dpmata@terra.es

racción funcional de varios factores, principalmente la oblicuidad y longitud del trayecto del uréter intramural submucoso, la musculatura ureterovesical y el tono del músculo detrusor de la vejiga. La ineficacia de dicho mecanismo por mal desarrollo de sus componentes o el acortamiento del segmento intramural del uréter provoca la aparición de RVU primario. Procesos congénitos del tracto urinario como válvulas de uretra posterior o duplicaciones pieloureterales dan lugar a RVU secundario.

La asociación de infecciones de orina y RVU es responsable de la lesión cicatricial renal inicial. Estudios realizados en animales de experimentación sobre el reflujo intrarenal sugieren que el reflujo de orina infectada o el reflujo de alta presión asociado a obstrucción vesical producen nefropatía por reflujo secundariamente<sup>(1)</sup>. El RVU estéril aisladamente no produciría daño renal, por lo que la presencia de defectos de captación en recién nacidos con RVU prenatal serían lesiones congénitas o displásicas debidas a anomalías en el desarrollo del riñón o a la presión de la orina sobre las papilas renales<sup>(2)</sup>, lesiones que son mayores si se asocia bacteriuria postnatal y en RVU de alto grado.

La lesión renal que conocemos como nefropatía por reflujo tiene un origen multifactorial, al interactuar agentes de origen microbiano (virulencia de gérmenes, patogenicidad, daño renal específico), mecánico (presión de la orina sobre las papilas renales), y congénito (anomalías en el desarrollo renal fetal, displasia) que pueden dar lugar finalmente al daño renal. El riesgo de producir cicatrices es muy alto el primer año de vida y se reduce progresivamente hasta los 7 u 8 años de edad, siendo mayor cuanto más elevado sea el grado de RVU. El daño se manifiesta en forma de cicatrices renales que producen como consecuencia alteración en el crecimiento del riñón afecto, atrofia renal e hipertensión arterial<sup>(3-5)</sup>. El crecimiento corporal también puede afectarse<sup>(6)</sup>.

El objetivo del tratamiento del RVU es prevenir la formación de cicatrices renales y la aparición de nefropatía por reflujo<sup>(7)</sup>.

## CLÍNICA

No existen síntomas propios de RVU, por lo que la clínica está relacionada con la presencia de ITU. En el neona-

**TABLA I. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL RVU SEGÚN EL "INTERNATIONAL REFLUX STUDY IN CHILDREN"<sup>(8)</sup>**

I	Solamente uréter
II	Uréter, pelvis y cálices, sin dilatación de vías. Cálices renales normales
III	Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y leve o moderada dilatación de pelvis renal. Cálices renales normales
IV	Moderada dilatación y/o tortuosidad del uréter y moderada dilatación de pelvis renal. Obliteración completa del ángulo agudo de los cálices, con impresiones papilares caliciliares normales
V	Gran dilatación o tortuosidad ureteral. Gran dilatación de pelvis y cálices. No se observan las impresiones papilares.

to y el lactante cursan con rechazo de alimentos, vómitos, irritabilidad, letargia y pérdida de peso. En el niño mayor son más frecuentes la fiebre, síntomas miccionales como disuria, urgencia o frecuencia miccional, y dolor abdominal o en flanco en los casos de pielonefritis.

## DIAGNÓSTICO

### Cistografía

La cistouretrografía miccional seriada (CUMS) es la prueba demostrativa de la presencia y el grado de RVU. Se realiza instilando contraste radiopaco en la vejiga visualizando radiológicamente la vejiga y la fosa renal durante el llenado y la micción. La severidad se mide cuantificando el grado de RVU (Tabla I)<sup>(8,9)</sup>. La cistografía es capaz de valorar el estado de la vejiga al delinear la anatomía vesical, y de apreciar divertículos, ureteroceles, distorsiones o trabeculación de la pared, además de visualizar la uretra<sup>(10)</sup>.

En la actualidad se viene utilizando la cistogammagrafía con isótopos, de forma directa (instilando el isótopo en la vejiga mediante una sonda) o indirecta (midiendo la eliminación del radiotrazador tras la administración intravenosa del isótopo). Es una prueba más sensible que la CUMS al monitorizar continuamente el tracto urinario, y somete al niño a menos radiación, pero es menos informativa al no aportar detalles anatómicos y determinar el grado de RVU con menor exactitud<sup>(3,8,11)</sup>.

Algunos autores recomiendan la evaluación inicial radiológica en niños (al permitir valorar la uretra), e isotópica en

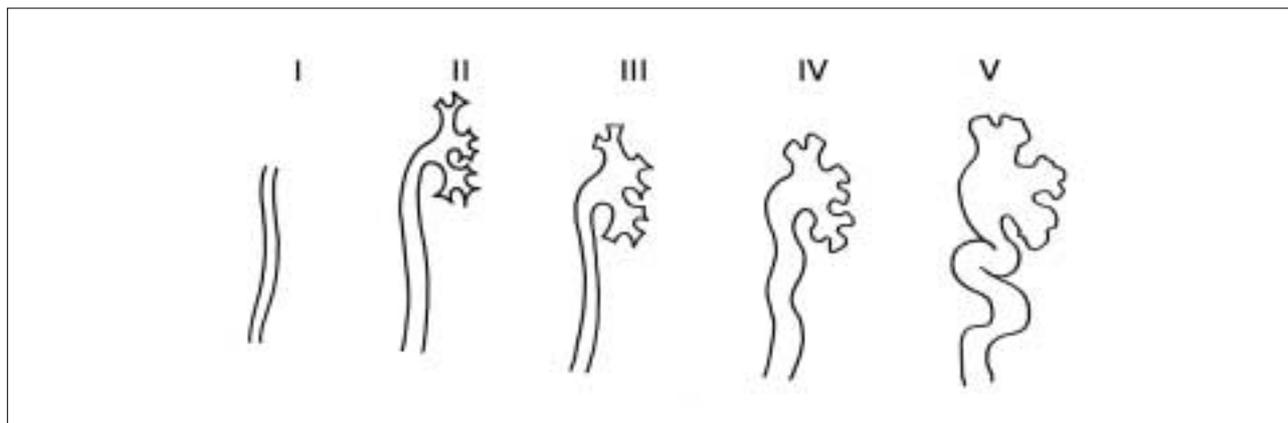


Figura 1.

niñas<sup>(10)</sup>. Otros, en cambio, reservan la cistogammagrafía para los controles evolutivos independientemente del tratamiento al que se somete al niño<sup>(11)</sup> y para el despistaje del RVU familiar.

Existen diversas opiniones sobre aquellos niños que deben ser evaluados para descartar RVU<sup>(12)</sup>. Está indicado realizar CUMS a todo aquel niño que haya sufrido una ITU, y aquellos pacientes que presenten anomalías asociadas a RVU, como vejiga neurógena, hidronefrosis, válvulas de uretra posterior, mielomeningocele, síndrome de Prune-Belly, ano imperforado, riñón multiquistico o niños con signos de disfunción vesical primaria. Podría estar indicado, asimismo, en hermanos de pacientes que tengan RVU, ya que presentan un riesgo del 25-30% de presentar reflujo.

### Ecografía

Todo paciente con RVU requiere la evaluación del tracto urinario superior. Aunque la ecografía no es un método seguro ni fiable para diagnosticar RVU, permite el diagnóstico precoz de malformaciones nefrourológicas (hidronefrosis, duplicidades) de forma directa e inocua al no emitir radiación ionizante.

Es el método ideal para la evaluación del crecimiento renal, y, aunque es menos sensible que la gammagrafía renal, permite el diagnóstico y seguimiento de las cicatrices renales (nefropatía por reflujo). No estima la función renal<sup>(3,8,10,13)</sup>.

En la actualidad se están desarrollando potenciadores de la señal ecográfica<sup>(13)</sup> que mejoran el uso de la ecografía como modalidad diagnóstica. La ecocistografía con contraste

parece ser suficientemente sensible y específica para el diagnóstico del RVU sin emisión de radiación. Podría ser útil, tanto en el estudio inicial de niñas con ITU, como en el seguimiento de pacientes diagnosticados de RVU y en el cribado de población de riesgo. Su mayor desventaja es la insuficiente visualización de la uretra, lo que limita su uso en varones. Puede llegar a sustituir a la cistografía isotópica, ya que sus indicaciones son semejantes.

### Estudios isotópicos

Permiten obtener datos como la función renal porcentual, imágenes dinámicas anatómicas del riñón y las vías urinarias, así como evaluar el número, tamaño y localización de las cicatrices renales si las hubiera<sup>(3,8,10,11,14)</sup>. Los estudios isotópicos no miden el crecimiento renal con exactitud, y exponen al paciente a radiación aunque de escasa cuantía.

La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía y la urografía en la detección de nefropatía por reflujo, por lo que es una exploración imprescindible en los pacientes con RVU<sup>(11,14,15)</sup>.

El renograma diurético permite evaluar las vías urinarias, y está indicada su realización en los casos en que se sospechen procesos obstructivos asociados (unión pieloureteral o ureterovesical)<sup>(16)</sup>.

### Estudios urodinámicos

Su realización en todos los pacientes con RVU es aún controvertida. Hasta el 40% de los niños con RVU tienen

inestabilidad vesical<sup>(10,11)</sup>, y ésta favorece las ITU y dificulta la desaparición espontánea del RVU. En los niños con RVU tratados con profilaxis antibiótica asociada a anticolinérgicos parece reducirse el número de ITUs, aunque no está claro si se debe al tratamiento o a la normalización de la vejiga con el crecimiento<sup>(8)</sup>.

Se recomienda realizar estudios urodinámicos en pacientes seleccionados, que serían aquellos con signos clínicos de inestabilidad vesical (urgencia, frecuencia, incontinencia miccional) o alteraciones radiológicas (trabeculación, engrosamiento de la pared vesical). Todo niño con RVU secundario a vejiga neurógena precisa valoración urodinámica y posiblemente aquellos pacientes en los que persistan ITUs de repetición a pesar del tratamiento<sup>(3,10)</sup>.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es evitar la formación de cicatrices, la nefropatía por reflujo y sus consecuencias a largo plazo<sup>(17)</sup>. En el momento actual disponemos de tres opciones terapéuticas: médica, quirúrgica y endoscópica.

### Tratamiento médico

El tratamiento médico consiste en la profilaxis antibiótica o quimioterápica a dosis bajas, diaria y prolongada para mantener la orina estéril hasta la resolución espontánea del RVU<sup>(3)</sup>, ya que el reflujo estéril a presiones intravesicales normales no daña al riñón. El RVU no complicado se resuelve de forma espontánea, sobre todo en los de bajo grado, unilaterales y sin otras anomalías asociadas, probablemente como consecuencia de la maduración del mecanismo fisiológico antirreflujo. Diversos estudios han comprobado la desaparición del 80% de los RVU grado I y II, 50% de los grado III y 30% de los grado IV, siendo muy rara la desaparición del RVU de grado V<sup>(8)</sup>.

Debido a la relación ya descrita de las cicatrices renales con el reflujo de orina infectada, la prevención de nuevas ITUs manteniendo la orina estéril es básica. El pilar fundamental del tratamiento médico es la profilaxis antibiótica, para la que se pueden utilizar diversos fármacos, habitualmente con dosis única nocturna (Tabla II). Los medicamentos que pueden seleccionar resistencias bacterianas deben evitarse.

TABLA II. RELACIÓN DE FÁRMACOS HABITUALMENTE UTILIZADOS PARA QUIMIOPROFILAXIS.

Trimetoprim	1-2 mg/kg/día
Amoxicilina	15-20 mg/kg/día
Nitrofurantoína	1-2 mg/kg/día
Acido nalidixico	15-20 mg/kg/día
Cotrimoxazol	1-2 mg/kg/día de trimetoprim

Es conveniente controlar factores que favorecen el RVU por lo que es importante mantener una higiene perineal cuidadosa, normalizar los hábitos miccional e intestinal y corregir el estreñimiento, ya que con frecuencia se asocia a inestabilidad vesical.

Asimismo, es necesario tratar las disfunciones miccionales y del tracto urinario. Para ello se debe valorar la posibilidad de realizar estudios urodinámicos en pacientes seleccionados, como hemos comentado previamente. Puede ser necesario utilizar medicación anticolinérgica.

Una vez iniciado el tratamiento médico deben realizarse controles clínicos y analíticos periódicos de los pacientes:

- Urocultivos trimestrales en ausencia de ITU, que detecten bacteriurias asintomáticas.
- Ecografía cada 6-12 meses, excepto si el curso clínico del paciente exigiera realizarla con mayor frecuencia (procesos intercurrentes, realización de ecografía por otras causas).
- Cistografía (CUMS o isotópica según autores) anualmente.
- Estudios isotópicos (DMSA) en los casos complicados, cada 6 meses si se demuestra nefropatía por reflujo y anualmente en el resto.

En caso de persistir el RVU a pesar del tratamiento médico, si la antibioterapia no protege frente a ITUs o pielonefritis de repetición, si aparecen nuevas cicatrices renales o progresan las ya conocidas, y si existe un problema social de mala aceptación del tratamiento por parte del paciente o la familia debemos plantearnos otras opciones terapéuticas.

No existen datos que demuestren cuánto tiempo debe prolongarse el tratamiento médico<sup>(12,17,18)</sup>. Tal vez pueda mantenerse hasta la pubertad, ya que está comprobada la desaparición espontánea del RVU después de los 14 años. Con frecuencia se detiene la profilaxis a los 6-8 años de edad, especialmente en varones, ya que existen pocas posibili-

dades de infección a esa edad. No existen métodos para identificar aquellos que no tienen riesgo de presentar nefropatía por reflujo<sup>(12)</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Se basa en la reimplantación quirúrgica del uréter en la vejiga reconstruyendo el mecanismo antirreflujo al alargar el trayecto intramural del uréter (túnel submucoso). Existen múltiples técnicas quirúrgicas en cuyo detalle no vamos a entrar, pero se obtienen resultados muy satisfactorios en más del 95% de los casos con una mínima tasa de complicaciones. En nuestra experiencia hemos intervenido 300 niños con 463 unidades ureterales refluientes en un período de 25 años, con una tasa de curación del 97,6%.

Las desventajas de la cirugía estriban en que precisa hospitalización prolongada y algunos días de recuperación domiciliaria con el disconfort que supone. Después de la reparación quirúrgica se mantiene la profilaxis antibiótica hasta la realización de una CUMS, que compruebe la desaparición del RVU entre 3 y 6 meses tras la intervención. Posteriormente, el paciente no necesita más controles, excepto en los casos que presentan nefropatía por reflujo.

A pesar de las complicaciones descritas en mujeres embarazadas con RVU, no está precisada la indicación quirúrgica en las mujeres mayores de 14 años, ya que la cirugía no impide la aparición de hipertensión arterial e insuficiencia renal. En todo caso deben prevenirse las complicaciones que puedan aparecer en el parto.

### Tratamiento endoscópico

Se basa en la inyección paraureteral de material biocompatible creando un soporte bajo el uréter intravesical y alargando su trayecto para impedir el RVU.

Inicialmente se describió la técnica utilizando Teflon<sup>®</sup>, pero su uso se ha visto frenado por la comprobación del desarrollo de lesiones granulomatosas y la polémica de la posibilidad de migración distal de las partículas de Teflon<sup>®</sup><sup>(19,20)</sup>. Los resultados en la resolución del RVU son excelentes y después de miles de niños tratados no se ha demostrado migración patológica<sup>(21)</sup>. En la actualidad se describe la utilización de otros materiales como Deflux<sup>®</sup>, colágeno o Macroplástico<sup>®</sup>, con resultados diversos<sup>(22-24)</sup>.

La técnica requiere anestesia general y se realiza en régimen de hospitalización ambulatoria. Se considera una alter-

nativa terapéutica poco agresiva, recuperándose el paciente de forma inmediata y muy eficaz, con un porcentaje de éxitos que varía del 75 al 95% según series<sup>(24-28)</sup>. En nuestra experiencia hemos obtenido excelentes resultados tratando 165 niños con 264 unidades ureterales refluientes en un período de 8 años, consiguiendo una tasa de curación del 96% tras una, dos o tres inyecciones de pasta de Teflon<sup>®</sup>.

Después de la realización de la técnica endoscópica se mantiene la profilaxis antibiótica durante 3 meses hasta la realización de una CUMS. Si ésta es normal se suspende la profilaxis y se realizan controles ecográficos anuales y urocultivos trimestrales durante 5 años. Si se comprueba la persistencia de RVU se debe repetir la técnica endoscópica siguiendo la misma pauta de actuación. Se valorará el tratamiento quirúrgico si tras tres inyecciones subureterales persiste el RVU. Recomendamos la realización de CUMS a aquellos pacientes que presenten ITUs de repetición o pielonefritis durante el seguimiento.

### Indicaciones

Las posibilidades de resolución espontánea de los RVU de bajo grado son elevadas, por lo que estaría indicado el tratamiento médico independientemente de la edad, sexo y lateralidad del mismo<sup>(5,8)</sup>.

Los RVU de grado V, precisan reimplantación quirúrgica, excepto en los menores de 1 año en los que podría resolverse espontáneamente, reservándose la cirugía cuando se presenten ITU o nuevas cicatrices renales<sup>(29)</sup>.

Se discute el tratamiento en los reflujo de grados III y IV. En estudios comparativos los tratamientos médico y quirúrgico se han mostrado similares en cuanto a la aparición de ITU y de nuevas cicatrices renales, aunque la incidencia de pielonefritis es menor en los casos tratados quirúrgicamente. El RVU desapareció en el 95-98% de los pacientes tratados quirúrgicamente, y persistió en el 50-80% de los tratados médicamente durante un periodo de 5 años<sup>(30-33)</sup>.

Respecto a las indicaciones del tratamiento endoscópico en los centros en los que se dispone del mismo existen diversas opiniones. Cabe preguntarse si es más agresivo tratar el RVU médicamente durante períodos prolongados, con urocultivos y controles radiológicos seriados, o incorporar al paciente a un programa de tratamiento endoscópico. Las indicaciones son superponibles a las quirúrgicas, por tanto se incluyen los RVU secundarios (ureterocele, doble siste-

ma), los RVU de grado III, IV y V, los casos tratados médicamente que presenten nuevas ITU o la presencia de nefropatía por reflujo que, siendo irreversible, evoluciona independientemente. La opción endoscópica se convierte en una alternativa previa a la cirugía, reservando ésta para los fallos del tratamiento endoscópico.

## REFLUJO ASOCIADO A OTRAS PATOLOGÍAS

**Doble sistema pieloureteral.** Es frecuente su asociación con RVU, habitualmente al hemisistema inferior. Los RVU de bajo grado pueden desaparecer con tratamiento médico. Las indicaciones de los grados medio y alto son superponibles a los sistemas únicos, por lo que deben valorarse, tanto el tratamiento endoscópico si se dispone del mismo, como el quirúrgico, con las salvedades técnicas que comportan los sistemas dobles.

**Litiasis renal.** Se ha comprobado la existencia de cálculos renales en el 10% de los RVU. La extirpación de los cálculos se sigue de la desaparición del RVU en la mayoría de los casos.

**Síndrome de la unión pieloureteral.** Si el RVU es de bajo grado debe tratarse primero la estenosis, ya que el RVU puede desaparecer. Los casos de RVU de alto grado que asocian dilataciones y acodaduras del uréter, se aconseja intervenir primero el RVU y vigilar la posterior evolución de la hidronefrosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; **20**: 733-42.
- Greenfield SP, Ng M, Wan J. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997; **158**: 574-7.
- Kelalis PP, King LR, Belman AB. *Clinical Pediatric Urology*. 3rd. Edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 441-500.
- Aransay Bramtot A. Tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral. *Rev Esp Ped* 1999; **55** (1): 104-6.
- Weiss RA. Update on childhood urinary tract infections and reflux. *Sem Nephrol* 1998; **18** (3): 264-9.
- Wingen AM, Koskimies O, Olbing H, Sepänen J, Tamminen-Möbius T. Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10 year results of a prospective, randomized study. *Acta Paediatr* 1999; **88**: 56-61.
- Elder JS, Peters CA, Arant Jr. BS, 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.
- Ross JH. The evaluation and management of vesicoureteral reflux. *Sem Nephrol* 1994; **14**: 523-30.
- International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Ped Radiol* 1985; **15**: 105-9.
- Sheldon CA, Wacksman J. Vesicoureteral reflux. *Ped Review* 1995; **16**: 22-7.
- Estornell Moragues F, Reig Ruiz C, Dominguez Hinarejos C, Martínez Verduch M, García Ibarra F. Reflujo vesicoureteral primario en la infancia. Aspectos actuales y perspectivas futuras. *Arch Esp Urol* 1998; **51** (6): 616-24.
- Greenfield SP, Wan J. Vesicoureteral reflux: practical aspects of evaluation and management. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**: 789-94.
- Berrocal Frutos T, Gaya Moreno F, Gomez Leon N, Jaureguizar Monereo E. Ecocitografía con contraste: una nueva modalidad de imagen para diagnosticar el reflujo vesicoureteral. *An Esp Pediatr* 2000; **53** (5): 422-30.
- Webster RI, Smith G, Farnsworth RH, Rossleigh MA, Rosenberg AR, Kainer G. Low incidence of new renal scars after ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a prospective study. *J Urol* 2000; **163**: 1915-8.
- Piepsz A, Tamminen-Möbius T, Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ et al. Five year study of medical or surgical treatment in children with severe vesicoureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. *Eur J Pediatr* 1998; **157**: 753-8.
- Wilson AJW. Radionuclides in the investigation of the urinary tract. *BJU International* 2000; **86** (suppl. 1): 18-24.
- Winberg J: Management of primary vesico-ureteric reflux in children - operation ineffective in preventing progressive renal damage. *Infection* 1994; **22**, suppl 1: S4-7.
- Jones KV. Vesico-ureteric reflux: a medical perspective on management. *Pediatr Nephrol*, 1996; **10**: 795-7.
- Malizia AA, Reinman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of Polytef (Teflon). *JAMA* 1984; **251**: 3277-81.
- Miyakita H, Puri P. Particles found in lung and brain following subureteral injection of politef paste are not teflon particles. *J Urol* 1994; **152**: 636-40.
- Angulo Jm, Arteaga R, Alarcon J, Fernandez T, Arnet R: Nuestra experiencia en el tratamiento endoscópico con teflon del reflujo vesicoureteral en niños. *Cir Pediatr* 1995; **8**: 161-3.

22. Dodat H. Traitement endoscopique du reflux vésicorènal chez l'enfant. *Archiv Pediatr* 1994; **1**: 93-100.
23. Frey P, Berger D, Jenny P, Herzog B. Subureteral collagen injection for the endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in children. *J Urol* 1992; **148**: 718-23.
24. Läckgren G, Wählin N, Stenberg A. Endoscopic treatment of children with vesico-urteric reflux. *Acta Paediatr Suppl* 1999; **431**: 62-71.
25. Lipsky H, Wurschimmel E. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen. *BR J Urol* 1993; **72**: 965-8.
26. Canning Da, Gearhart JP. Limitations and alternatives to endoscopic correction of vesicoureteric reflux with politef paste. *Ped Surg Int* 1989; **4**: 149-53.
27. Puri P. Ten years experience with subureteric Teflon (polytetrafluoro ethylene) injection (STING) in the treatment of vesicoureteric reflux. *BR J Urol* 1995; **75**: 126-31.
28. Aaronson IA. Current status of the STING: an American perspective. *BR J Urol* 1995; **75**: 121-5.
29. Farhat W, McLorie G, Geary D, Capolicchio G, Bägli D, Merguerian P et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000; **164**: 1057-60.
30. Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *BMJ* 1987; **295**: 237-41.
31. Report Of The International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteric reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981; **125**: 277-83.
32. Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Obling H, Smellie JM, Tamminen Moebius TE: Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. *J Urol* 1992; **148**: 1650-52.
33. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (US). *J Urol* 1992; **148**: 1667-73.