

Niveles séricos de leucocitos en mujeres con vejiga hiperactiva antes y después de tratamiento farmacológico

Salvador Rafael Solano Sánchez,* Aida Marcela del Águila Salgado,** Lourdes Rivas Ayala,** Julie Salomón Kuri,*** Elsa Patricia Maldonado Miranda****

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si los niveles séricos de leucocitos son diferentes en mujeres con vejiga hiperactiva antes y después de tratamiento farmacológico. **Método:** El presente estudio cuenta dos líneas de investigación, la primera es un diseño transversal para comparar la media de los niveles séricos de leucocitos en mujeres con y sin vejiga hiperactiva; la segunda es un diseño de cohorte para comparar la media de los niveles séricos de leucocitos en mujeres con y sin vejiga hiperactiva antes y después del tratamiento. El diagnóstico de vejiga hiperactiva se realizó de acuerdo a un cuestionario diagnóstico de auto evaluación «VH8». **Resultados:** Los niveles séricos de leucocitos en mujeres con vejiga hiperactiva y mujeres sin vejiga hiperactiva antes y después de tratamiento no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. **Conclusión:** En este estudio se encontró que las mujeres con vejiga hiperactiva y sin vejiga hiperactiva no presentan niveles elevados de leucocitos ni antes ni después de tratamiento.

Palabras clave: Vejiga hiperactiva, leucocitos, urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia.

Nivel de evidencia: III.

Leucocytes serum levels in women with overactive bladder before and after of pharmacological treatment

ABSTRACT

Objective: To determine if the plasma leucocytes levels differ in women with and without overactive bladder before and after of treatment. **Method:** Study with two lines. The first, cross-sectional design to compare plasma leucocytes levels in women with and without overactive bladder. The second, cohort design to compare plasma leucocytes levels in women with and without overactive bladder before and after of treatment. The diagnosis of overactive bladder was realized according to an autoaplicable questionnaire of eight questions «VH8». **Results:** The leucocytes plasma levels in women with and without overactive bladder before and after of treatment don't have statistically significant difference between the groups. **Conclusion:** Women with overactive bladder don't present greater plasma levels of leucocytes.

Key words: Overactive bladder, leucocytes, urgency, urinary frequency, nocturia, urinary incontinence, urgency incontinence.

Level of evidence: III.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Continencia (ICS) define a la vejiga hiperactiva como el síndrome caracterizado por la presencia de urgencia urinaria, usualmente acompañada de frecuencia miccional y nocturia con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de infecciones del tracto urinario u otra patología obvia.¹

La fisiopatología de la vejiga hiperactiva² ha sido vinculada con un incremento de la actividad miogénica del músculo detrusor, alteraciones uroteliales, alteraciones aferentes vesicales, así como cambios en los receptores muscarínicos no neuronales ACh vesicales.

* Médico, Maestro en Ciencias, Ginecología y Obstetricia, Urología Ginecológica.

** Médico Cirujano. Clínica ABC Amistad.

*** Ginecología y Obstetricia.

**** Médico, Maestra en Ciencias, Medicina Interna, Jefe de Medicina Preventiva.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 28/09/12. Aceptado: 01/11/12.

Correspondencia: Dr. Salvador Rafael Solano Sánchez

E-mail: rafaelisolano@ymail.com; rafaelisolano@live.com

Sitio web: <http://rafaelsolano.net>

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Podrían existir mecanismos moleculares adicionales como los aspectos inflamatorios a nivel vesical que sugieren de forma estrecha una participación importante de estos en la fisiopatología.³ Se ha reportado que el factor de crecimiento neural se encuentra incrementado en vejigas con inflamación,⁴⁻⁶ disminuyendo el umbral aferente vesical,⁷ y que estímulos inflamatorios favorecen el crecimiento neuronal en los ganglios de la raíz dorsal intravesical, reduciendo también el umbral de activación aferente vesical.⁸ Se ha encontrado que en mujeres con esta patología las prostaglandinas E2, F2 alfa e IL-2 se encuentran elevadas,⁹ y se encuentran asociadas con la sensación del primer deseo de micción, que en la vejiga hiperactiva se encuentra prematuro; las células musculares lisas del detrusor secretan citocinas proinflamatorias, quimiocinas, capaces de inducir quimiotaxis de una gran variedad de células, incluyendo neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y mastocitos.¹⁰⁻¹¹ Además, las células del detrusor bajo estímulo inflamatorio también secretan IL-8 e IL-6, y contribuyen así a la infiltración de mastocitos dentro del intersticio vesical.¹²

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el estímulo inflamatorio dentro de la vejiga tiene gran importancia en el desarrollo de la vejiga hiperactiva, produciendo cambios en las terminaciones nerviosas aferentes y conllevando a un ambiente intravesical que favorezca la fisiopatología. Así pues, tenemos evidencia científica que sustenta que se requieren mecanismos inflamatorios que actúen sobre el músculo detrusor y/o células neurales para el desarrollo de esta enfermedad. Por esta razón, nos planteamos la posibilidad de que esta enfermedad pudiera estar asociada con la expresión de un ambiente sistémico leucocitario incrementado.

METODOLOGÍA

El presente estudio cuenta dos líneas de investigación, la primera es un diseño transversal y la segunda es un diseño de cohorte. Se estudiaron a todas aquellas mujeres que ingresaron a la consulta externa de la Clínica Amistad del Centro Médico ABC Santa Fe que cumplieron los criterios de selección. Se incluyeron a mujeres menores de 50 años a las cuales se les haya aplicado el cuestionario diagnóstico de vejiga hiperactiva VH-8 y que aceptaron participar en el estudio dando consentimiento informado por escrito. Se excluyeron a aquellas con presencia de factores que condiciones incontinencia urinaria transitoria; paridad mayor a tres; uso de medicamentos para-

simpaticomiméticos; historia de enfermedad neurológica; prolapso de órganos pélvicos igual o mayor a estadio III. Se eliminaron a aquellas con resultado de urocultivo positivo e/o información incompleta. A todas se les realizó historia clínica completa (incluyendo la aplicación del cuestionario diagnóstico de vejiga hiperactiva VH-8) y exploración física uroginecológica donde se valoró la orina residual postmicción y los puntos anatómicos establecidos por el sistema de POP-Q determinando el grado de prolapso de órganos pélvicos. Si la calificación obtenida en el cuestionario diagnóstico fue igual o mayor a ocho puntos se estableció el diagnóstico de vejiga hiperactiva. Además, se obtuvo previa asepsia con isodine, una muestra de orina. Dicha muestra se envió a cultivar por tres días para descartar infección de vías urinarias, definiendo ésta como presencia mayor a 100,000 unidades formadoras de colonias/mL. Se obtuvo, además, una muestra de sangre periférica de todas las mujeres, la cual se analizó con el principio analítico de Coulter GENS que reporta dos grupos de parámetros, CBC (cuenta total de células sanguíneas) y WBC (cuenta diferencial de leucocitos). Los parámetros de la CBC se reportaron utilizando el Método Coulter de conteo y tamaño de las células.

Las pacientes a las que se les diagnosticó vejiga hiperactiva recibieron un tratamiento anticolinérgico durante cuatro semanas. Posteriormente, se obtuvo una segunda muestra de sangre periférica de todas aquellas a las que se haya establecido el diagnóstico de vejiga hiperactiva y que hayan terminado el tratamiento anticolinérgico por cuatro semanas.

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con la técnica para estudios analíticos donde se utiliza la prueba de la T para comparar las medias entre grupos.¹³ Dado que no hay estudios previos que sirvan de parámetros, se estimó que la variable de leucocitos tiene una distribución normal, calculando así la desviación estándar como un cuarto de la diferencia entre los extremos mayor y menor del intervalo de valores que se producen habitualmente, es decir, $4.8 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, desviación estándar de $1.3 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$. Se intentó detectar una diferencia entre los grupos del 30% (tanto en la rama transversal como en la longitudinal). De esta manera se calculó un tamaño del efecto de 2.22 ($30\% \times 7.4$); desviación estándar de 1.3; magnitud estandarizada del efecto 5.6 ($7.4/1.3$); alfa unilateral de 0.05 y beta de 0.20. Tomando en cuenta un 20% de pérdidas en el seguimiento, el tamaño requerido de la muestra es de 18 mujeres por grupo. Para comparar los niveles séricos de leucocitos de mujeres con vejiga hiperactiva y compararlos

con los de mujeres sin vejiga hiperactiva se utilizará el método estadístico de prueba de T para variables independientes. De la misma forma, se comparó los niveles séricos de leucocitos de mujeres con vejiga hiperactiva antes y después del tratamiento.

RESULTADOS

Fueron incluidas 28 mujeres menores de 50 años de edad que acudieron a consulta externa de la Clínica Amistad del Centro Médico ABC, a las cuales se les aplicó el cuestionario diagnóstico de vejiga hiperactiva VH-8, obteniendo una calificación igual o mayor a ocho puntos y aceptaron participar en el estudio dando consentimiento informado por escrito. De estas mujeres, se excluyeron a 6 mujeres, ya sea por presentar factores que condicionaban incontinencia urinaria transitoria, tenían paridad mayor a tres, usaban medicamentos parasimpaticomiméticos, y/o tenían historia de enfermedad neurológica. Se eliminaron a dos mujeres por haber tenido un resultado de urocultivo positivo. De esta forma se estudiaron al final 20 mujeres con diagnóstico de vejiga hiperactiva. Además, se identificó a un grupo de 21 mujeres con las mismas características pero con una calificación

en el cuestionario diagnóstico de vejiga hiperactiva VH-8 menor a 8 puntos y asintomáticas. Estas últimas mujeres formaron el grupo control del estudio. De esta forma, se completó el tamaño de la muestra estimado. Se compararon las concentraciones séricas de leucocitos en mujeres con vejiga hiperactiva y mujeres sin vejiga hiperactiva utilizando la técnica estadística de prueba de T para muestras independientes (*Cuadro I*). Se obtuvieron diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos

Por otra parte, de las 20 mujeres con diagnóstico de vejiga hiperactiva que recibieron tratamiento anticolinérgico durante cuatro semanas, se eliminaron a tres de ellas por información incompleta. De esta forma, 17 fueron de quienes se obtuvo una segunda muestra de sangre periférica. Se compararon las concentraciones séricas de leucocitos en estas mujeres antes y después del tratamiento, utilizando la técnica estadística de prueba de T para muestras independientes (*Cuadro II*). Se obtuvieron diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos. Además, se utilizó la prueba de T para muestras relacionadas, donde también se encontraron diferencias no estadísticamente significativas. Sin embargo, se muestran los resultados del único parámetro que

Cuadro I. Comparación de medias en los niveles de séricos de leucocitos entre mujeres con vejiga hiperactiva y mujeres sin vejiga hiperactiva.

		N	Media	Desviación típ.	p
Leucocitos	caso	20	6.6500	1.90691	0.968
	control	21	6.6695	1.04513	
Segmentados	caso	20	59.4000	6.24921	0.375
	control	21	61.3381	7.48468	
Linfocitos	caso	20	30.9650	6.71889	0.393
	control	21	29.2905	5.67661	
Monocitos	caso	20	6.5750	1.43815	0.280
	control	21	5.9571	2.09226	
Eosinófilos	caso	20	2.6850	1.75328	0.826
	control	21	2.8381	2.58079	
Basófilos	caso	20	0.3750	.28631	0.333
	control	21	0.5714	.85038	
Neutrófilos absolutos	caso	20	3.9950	1.34887	0.795
	control	21	4.0905	.96224	
Linfocitos absolutos	caso	20	2.0050	.64927	0.661
	control	21	1.9286	.44513	
Monocitos absolutos	caso	20	.4400	.18180	0.226
	control	21	.3810	.12091	
Eosinófilos absolutos	caso	20	.1800	.11050	0.984
	control	21	.1810	.18061	
Basófilos absolutos	caso	20	.0100	.03078	0.195
	control	21	.0286	.05606	

Prueba de T para muestras independientes.

Cuadro II. Comparación de medias en los niveles de séricos de leucocitos entre mujeres con vejiga hiperactiva antes y después del tratamiento.

Vejiga hiperactiva: Antes y después de tratamiento		N	Media	Desviación típ.	p
Leucocitos	Antes	20	6.6500	1.90691	0.172
	Después	17	5.8412	1.56487	
Segmentados	Antes	20	59.4000	6.24921	0.267
	Después	17	57.0471	6.40118	
Linfocitos	Antes	20	30.9650	6.71889	0.381
	Después	17	32.8765	6.30521	
Monocitos	Antes	20	6.5750	1.43815	0.229
	Después	17	7.3706	2.45656	
Eosinófilos	Antes	20	2.6850	1.75328	0.0461
	Después	17	2.3000	1.30815	
Basófilos	Antes	20	.3750	.28631	0.787
	Después	17	.4059	.40229	
Neutrófilos absolutos	Antes	20	3.9950	1.34887	0.103
	Después	17	3.3353	.97848	
Linfocitos absolutos	Antes	20	2.0050	.64927	0.0730
	Después	17	1.9294	.66967	
Monocitos absolutos	Antes	20	.4400	.18180	0.755
	Después	17	.4235	.12515	
Eosinófilos absolutos	Antes	20	.1800	.11050	0.172
	Después	17	.1353	.07859	
Basófilos absolutos	Antes	20	.0100	.03078	0.868
	Después	17	.0118	.03321	

Prueba de T para muestras independientes.

llama la atención, los niveles séricos de neutrófilos antes y después del tratamiento (*Cuadro III*), que, aunque no tiene una diferencia estadísticamente significativa, llama la atención la tendencia hacia la disminución posterior al tratamiento.

DISCUSIÓN

Como se comentó, existen estudios donde se involucran aspectos inflamatorios a nivel vesical como parte de los mecanismos fisiopatológicos de la vejiga hiperactiva. Al saber que los aspectos inflamatorios favorecen el crecimiento neuronal en los ganglios de la raíz dorsal intravesical (reduciendo el umbral de activación aferente vesical), que las células musculares lisas del detrusor secretan citocinas proinflamatorias, quimiocinas, capaces de inducir quimiotaxis de una gran variedad de células como neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y mastocitos, nosotros nos planteamos la posibilidad de que esta enfermedad pudiera estar asociada con la expresión de un ambiente sistémico leucocitario incrementado.

En este estudio se realizaron mediciones en sangre de células inflamatorias en mujeres con y sin vejiga hiperactiva; sin embargo, ni en el diseño trans-

Cuadro III. Comparación de medias en los niveles de séricos de neutrófilos entre mujeres con vejiga hiperactiva antes y después del tratamiento.

		Media	Diferencia de medias	p
Par	Neutrófilos antes de tratamiento	3.9353	0.6	0.71
	Neutrófilos después de tratamiento	3.3353	0.6	0.71

Prueba de T para muestras relacionadas.

versal, ni en el diseño de cohorte antes y después del tratamiento farmacológico se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Sin embargo, se intentó detectar una diferencia entre los grupos del 30%, por lo que pudiera ser que en una muestra mayor se pudiera encontrar alguna diferencia sutil, ya que llama la atención que al comparar los niveles séricos de neutrófilos antes y después del tratamiento, existe una diferencia de medias que aunque no es significativo, muestra una disminución biológicamente plausible.

Con estos resultados determinamos que el papel que la inflamación tiene en la fisiopatología de la vejiga hiperactiva es probablemente solo de forma local, no manifestándose a nivel sistémico, aunque val-

dría la pena realizar esta misma evaluación con una muestra mayor. Los neutrófilos sistémicos podrían estar implicados parcialmente en la fisiopatología de la vejiga hiperactiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard TH, Dirk R Robert M et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010; 21:5-26
2. Masaki Y, Koichi M, Takashi N, Makoto Y, Yukio H. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: Pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci* 2010; 112: 128-134.
3. Steers W. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002; 4 (suppl 4): S7-S18.
4. Lowe EM, Anand P, Terenghi G et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1997; 79: 572-577.
5. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB et al. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2001; 166: 1111-1118.
6. Bjorling DE, Jacobsen HE, Blum JR et al. Intravesical *Escherichia coli* lipopolysaccharide stimulates an increase in bladder nerve growth factor. *BJU Int* 2001; 87: 697-702.
7. Dupont M, Steers W, Tuttle JB. Inflammation induced neural plasticity in autonomic pathways supplying the bladder depends on NGF. *Abstr Soc Neurosci* 1994; 20:112.
8. Vizzard MA, Erdman SL, de Groat WC. Increased expression of neuronal nitric oxide synthase in bladder afferent pathways following chronic bladder irritation. *J Comp Neurol* 1996; 370: 191.
9. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol* 2006; 175 (5): 1773-1776.
10. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 111: S460-S475, 2003.
11. Baggiolini M: Chemokines in pathology and medicine. *J Intern Med* 2001; 250: 91-104.
12. Bouchelouche K, Alvarez S, Horn T, Nordling J, Bouchelouche P. Human detrusor smooth muscle cells release Interleukin-6, interleukin-8, and rantes in response to proinflammatory cytokines Interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Urology* 2006; 67: 214-219.
13. Stephen BH, Steven MC, Warren SB. Diseño de investigaciones clínicas. 3ª ed. Barcelona: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008: 73-95.