

Boletín del
Colegio Mexicano de Urología

Volumen
Volume **20**

Número
Number **2**

Julio-Diciembre
July-December **2005**

Artículo:

Uso de la toxina botulínica tipo A para
el tratamiento de la vejiga hiperactiva
no neurogénica refractaria

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com



Uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la vejiga hiperactiva no neurogénica refractaria

Rodolfo Galeana Ruiz,* Román Carvajal García,** Federico Enrique Minakata Ochoa***

* Residente de 5to año, Hospital VGF
ISSSTE.

** Cirujano Urólogo, Jefe y Profesor
Titular del Dpto. de Uroología, Hospi-
tal VGF ISSSTE.

*** Cirujano Urólogo adscrito al Dpto.
de Uroología, Hospital VGF ISSSTE.

Servicio de Uroología Hospital "Dr. Valentín
Gómez Farías", ISSSTE, Guadalajara, Jalisco,
México.

Abreviaturas:

TXB: Toxina botulínica

TXB-A: Toxina botulínica tipo A

VHA: Vejiga hiperactiva

Dirección para correspondencia:

Dr. Rodolfo Galeano Ruiz

Soledad Orozco Núm. 203, colonia

El Capullo, Zapopan, Jalisco, México.

Tel. (33) 36 33 00 44, ext. 181

romacg@hotmail.com

RESUMEN

En el presente estudio se evalúa retrospectivamente el uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria al tratamiento colinérgico. **Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio a 12 pacientes del sexo femenino, de entre 45 y 60 años de edad con diagnóstico de vejiga hiperactiva no neurogénica refractaria. Fueron tratadas con 300 UI de toxina botulínica tipo A inyectadas intravesicalmente, valorando principalmente el volumen de orina, la frecuencia e incontinencia urinaria antes y después del tratamiento. **Resultados:** Se observó mejoría tanto en el volumen de orina, la frecuencia urinaria, los episodios de incontinencia urinaria, así como también en la calidad de vida de las pacientes, con la dosis de toxina botulínica tipo A empleada. **Conclusiones:** La toxina botulínica tipo A es una opción eficaz, segura y sencilla, para los pacientes con vejiga hiperactiva no neurogénica refractaria al tratamiento anticolinérgico.

Palabras clave: Vejiga hiperactiva, toxina botulínica tipo A.

ABSTRACT

*In this retrospective study, we evaluate the use of the botulinum toxin type A to treat refractory overactive bladder to the anticholinergic treatment. **Material and methods:** A total of 12 female patients were included in the study, between 45 – 60 years old, with diagnostic of non neurogenic refractory overactive bladder. They were treated with 300 UI of botulinum toxin type A injected intravesically, primary assessing voided urinary volumes, frequency and urinary incontinence episodes, before and after treatment. **Results:** There were significant improvement in the voided volumes, frequency, incontinence episodes, and in the quality of life of the patients with the botulinum toxine type A dosage used. **Conclusions:** The botulinum toxin type A is an efficient, safety and easy perform option to treatment of patients with non neurogenic refractory overactive bladder.*

Key words: Overactive bladder, botulinum toxin type A.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vejiga hiperactiva se define como la urgencia urinaria con o sin incontinencia, acompañado de frecuencia y nocturia en ausencia de infección de vías urinarias u otra patología urinaria.¹

La contracción involuntaria del detrusor durante la fase de llenado se denomina detrusor hiperactivo, el cual puede ser espontáneo o provocado y que el paciente no puede suprimirlo completamente. Si es causado por enfermedad neurológica se usa el término detrusor hiperrefléxico y en ausencia de ésta detrusor inestable.^{1,5,15}

La vejiga hiperactiva tiene una prevalencia de aproximadamente 16% en hombres y 17% en mujeres adultas, representando hasta un 70% de todos los tipos de incontinencia urinaria en la mujer mayor de 60 años, teniendo la incontinencia urinaria una prevalencia mayor que otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la depresión o la diabetes mellitus² (Figura 1).

La vejiga hiperactiva (VHA) o hipersensible se puede contraer espontáneamente o puede ser estimulada fácilmente por cantidades relativamente pequeñas de orina, por un llenado vesical rápido o por cambios de posición o actividad física. Por lo tanto los pacientes con VHA presentan un deseo imperativo de micción y polaquiuria, con o sin incontinencia urinaria, lo cual afecta significativamente su calidad de vida, ya que limitan sus actividades diarias, impactando directamente en su desempeño laboral, doméstico, vida social, sexual y emocional. En personas de mayor edad la urgencia urinaria y la necesidad de acudir más veces al baño aumenta el riesgo de sufrir una fractura secundaria a una caída hasta en un 34%. La VHA aumenta la predisposición a infecciones del tracto urinario y de la piel, y a largo plazo deteriora la función renal.^{2,6,7}

La toxina botulínica (TXB) fue descubierta por Van Ermengem en 1887, es la toxina biológica más potente conocida por el hombre, es producida por la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum* que elabora hasta 7 tipos de toxinas antigenéticamente distintas (A, B, C1, D, E, F, G) con un mecanismo de acción y estructura semejantes. La más potente es la toxina botulínica tipo A (TXB-A). Todos los tipos se sintetizan como una única cadena proteínica de 150,000 D que posteriormente se escinde en 2 subunidades (100,000 y 50,000 D), para que sean tóxicas ambas cadenas deben estar unidas por lo menos por un puente disulfuro.³

La TXB-A bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas

por escindir SNAP-25, proteína necesaria para que se produzca adecuadamente la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas. Tras la inyección, la toxina inicialmente se une rápidamente y con elevada afinidad a receptores específicos de la superficie celular. A continuación, la toxina pasa a través de la membrana plasmática mediante endocitosis mediada por receptores, liberándose en el citosol. Este último paso va unido a una inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina. Los signos clínicos se manifiestan a los 2-3 días, con un efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección. Normalmente la recuperación se produce a las 12 semanas de la inyección a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con las terminaciones nerviosas. Existen 2 preparados comerciales de la toxina tipo A Botox y Dysport, con diferente actividad biológica, se acepta que aproximadamente 1U de Botox = a 3U de Dysport. Se estima que la dosis letal en un sujeto de 60 kilos sería aproximadamente 3,000 U de Botox. Recientemente en el 2000 salió al mercado una cepa de la toxina tipo B Mybloc, con aplicación en humanos.^{1,2,17}

La TXB-A, ha sido usada exitosamente en el tratamiento de diferentes tipos de distonías, estrabismo y otras alteraciones de motilidad ocular, disfagia, disfonía, diferentes tipos de espasticidad muscular y uso cosmético.⁴

En urología fue usada por primera vez para trastornos funcionales de vejiga en 1988 por Dykstra y Sidi para el tratamiento de disinergeria detrusor-esfinteriana con buenos resultados. Actualmente se emplea además para el tratamiento para la cistitis intersticial, hipertonia del cuello vesical, hiperplasia benigna de próstata y vejiga hiperactiva.^{8-10,18}

En el presente estudio nosotros evaluamos los efectos de la inyección intravesical de la TXB-A para el tratamiento de la VHA no neurogénica en pacientes refractarios al tratamiento anticolinérgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de la TXB-A, en 12 pacientes de sexo femenino que presentaron síntomas de frecuencia urinaria, urgencia o incontinencia de urgencia, sin alguna otra patología urinaria en las cuales falló el tratamiento con medicación anticolinérgica por un mínimo de 4 semanas. Con un rango de 45 a 60 años de edad, con un promedio de 54 años. Bajo visión directa con cistoscopio rígido con camisa 21 Fr y lente de 30 grados se les instilaron intravesicalmente 300 U de TXB-A (Botox) en 30 sitios (0.1 mL o 10 U por punción) distribuidos entre la base de la vejiga, las paredes laterales y el trigono (Figura 2).

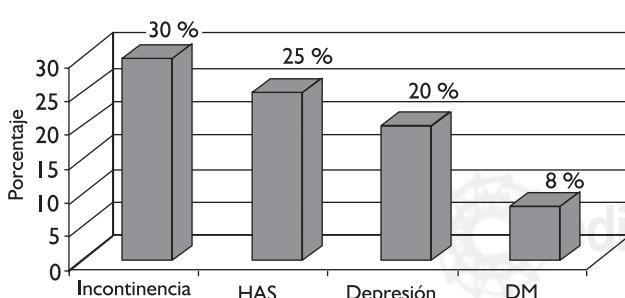


Figura 1. Prevalencia de incontinencia y otras enfermedades crónicas en la mujer.

Previo al tratamiento a los pacientes se les realizó una historia clínica detallada así como una minuciosa exploración física, se les realizó cistometría, se obtuvieron cultivos de muestras de orina, así como se les dieron formas de autollenado para evaluar el diario miccional, antes y después del tratamiento.

El contenido de cada frasco es vaciado a una jeringa de 1 mL, obteniendo una concentración de 10 U/0.1 mL. Se usaron agujas para inyección de colágeno (Collagen injection needle for cystoscope Bard), con cistoscopio rígido convencional de 21 Fr. Con el paciente bajo sedación endovenosa, en posición de litotomía y por cistoscopía convencional se aplica la toxina en los sitios y cantidades antes mencionados, con una profundidad de inyección aproximada de 0.5 cm (*Figuras 3 y 4*).

Después del procedimiento se les colocó una sonda Foley transuretral, la cual fue removida a las 24 h, mismas horas que se mantuvieron hospitalizadas, dándoles a su egreso nitrofurantoína profiláctica 300 mg al día por 4 días.

Se valoraron principalmente los volúmenes de orina, la frecuencia urinaria y los episodios incontinentes antes del tratamiento y posteriormente semanalmente, determinando las medias de cada uno de los parámetros estudiados para evaluar el efecto de la toxina, así como también el impacto en la calidad de vida de las pacientes.

RESULTADOS

Entre abril del 2003 y mayo del 2005 se incluyeron a 12 pacientes sexo femenino con diagnóstico de VHA



Figura 2. Sitos de aplicación de la toxina botulínica.

no neurogénica refractaria a los medicamentos anti-colinérgicos, los cuales fueron suspendidos antes de iniciar el tratamiento. Previo y posterior al tratamiento se tomaron como parámetros: la medición, el volumen de orina en cada micción, la frecuencia urinaria y episodios de incontinencia urinaria semanales. Posterior al tratamiento los pacientes llenaron regis-

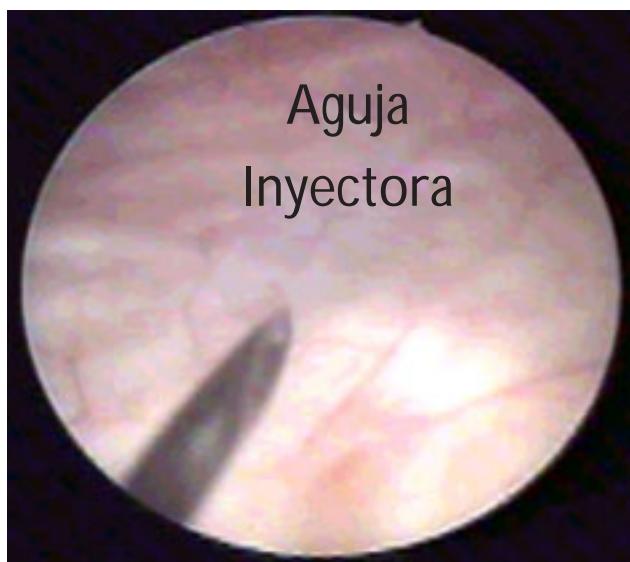


Figura 3. Aguja inyectora con el bisel hacia arriba previo a la punción.

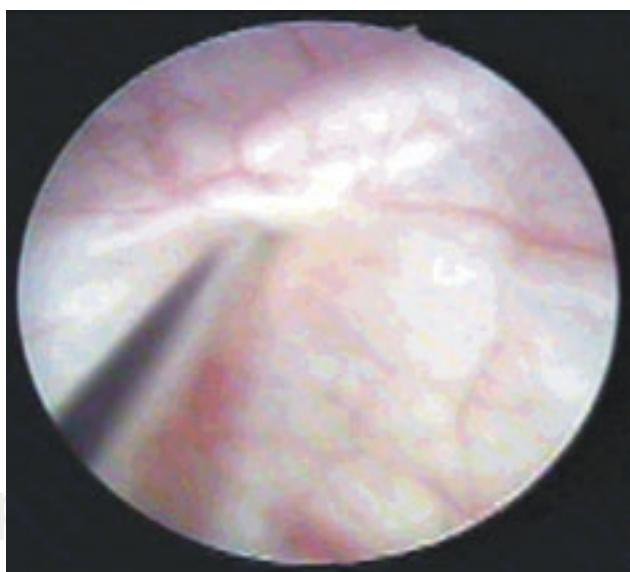


Figura 4. Punción a 5 mm de profundidad y aplicación de la toxina botulínica.

tro de diario miccional tres veces por semana durante un período de 16 semanas.

Se observó una notable mejoría de la sintomatología tras la inyección de la TXB-A, y en la calidad de vida de los pacientes. Los efectos del medicamento se comenzaron a observar después del 2do o 3er día del tratamiento en promedio, teniendo su efecto máximo a las 6 semanas en promedio con una disminución posterior progresiva de su efecto, hasta la 12va semana en que los valores volvieron a ser prácticamente iguales a los basales en promedio.

En el *cuadro I* y *figura 5*, se observa el aumento en la cantidad de orina, con una media de 240.8 mL a las 6 semanas de aplicado el tratamiento, comparado con 126.5 mL antes del tratamiento.

Se observó una disminución notable en la frecuencia urinaria semanal, de 68.4 ocasiones promedio antes del tratamiento a 40.8 en promedio durante su efecto máximo (*Cuadro II* y *Figura 6*).

La media de episodios incontinentes fue el parámetro en que fue más notorio el efecto benéfico de la TXB-A, presentando una disminución de 20.3 basales a 1.3 episodios incontinentes a la semana durante la 6ta semana (*Cuadro III* y *Figura 7*).

La mejoría de la sintomatología se reflejó en la calidad de vida de las pacientes, tanto en su desempe-

ño diario, como en su estado social, psicológico y sexual. Posterior al tratamiento una paciente presentó durante su estancia intrahospitalaria elevación de la curva térmica (38.5°C), la cual cedió con el manejo antibiótico y antipirético previo a su egreso. Tres (25%) de las pacientes reportaron sensación de boca seca. En ninguna de las pacientes se presentó disminución de la fuerza o debilidad muscular.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evidencia una notable mejoría de la sintomatología del uso de la TXB-A para la VHA no neurogénica en pacientes refractarias al tratamiento anticolinérgico, probando ser una opción eficaz, segura, con el mínimo de efectos adversos, fácil de realizar, pudiendo realizarse incluso ambulatoriamente bajo sedación endovenosa.

La dosis de 300 UI de TXB-A usada en el estudio, muestra buenos resultados. En cuanto a la duración del efecto de la TXB-A en este tipo de pacientes se reporta en la literatura mundial una duración de 3 hasta 9 meses, en nuestro estudio observamos una duración promedio de 3 meses, con un pico máximo de los mismos a las 6 semanas de la inyección intravesical.¹¹⁻¹⁴

Cuadro I. Media de valores absolutos y cambio en el volumen de orina promedio (mL).

	Valores		
	Media	Bajo	Alto
Basal	126.5	83.1	180.3
Primera semana	215.4	140.5	243.1
Sexta semana	240.8	170.2	268.1
Doceava semana	130.1	89.2	193.3

Valores absolutos y cambio en el volumen de orina promedio

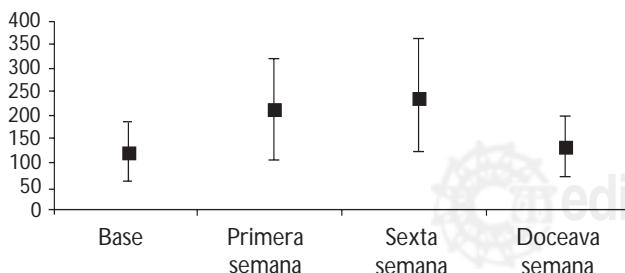


Figura 5. Volumen de orina en mL en las diferentes etapas del tratamiento.

Cuadro II. Media de valores absolutos y cambios en la frecuencia urinaria semanal.

	Valores		
	Media	Bajo	Alto
Basal	68.4	55	79
Primera semana	45.2	42	52
Sexta semana	40.8	37	48
Doceava semana	67.3	53	76

Media de valores absolutos y cambios en la frecuencia urinaria

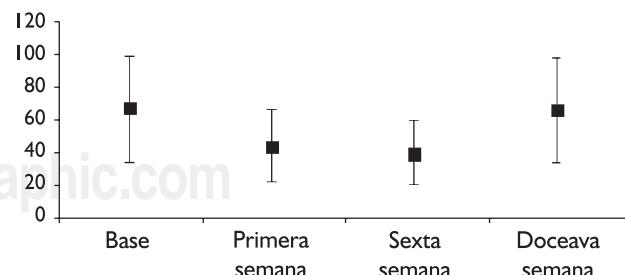
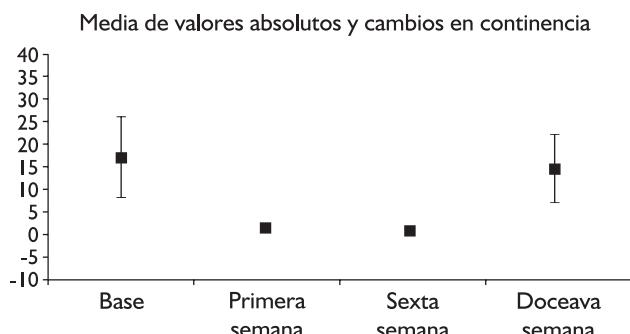


Figura 6. Número de micciones por semana durante el estudio.

Cuadro III. Media de valores absolutos y cambios en continencia semanal.

	Media	Valores	
		Bajo	Alto
Basal	20.3	11	43
Primera semana	2.5	1	3
Sexta semana	1.3	0	2
Doceava semana	16.2	7	39

**Figura 7.** Número de episodios incontinentes durante las etapas del estudio.

Es bien conocido que la TXB es inmunorreactiva y que al ser administrada en repetidas ocasiones puede llegar a originar una respuesta anticuerpo-policlonal a su estructura péptica, con la subsecuente disminución de su efecto.¹⁶

Una de sus principales desventajas prácticas de la TXB-A es su elevado costo.

CONCLUSIONES

La VHA es una patología frecuente, muchas veces no diagnosticada, la cual afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. En los pacientes con VHA no neurogénica refractarios al tratamiento anticolinérgico, la inyección intravesical de la TXB-A es una opción eficaz, segura y sencilla de aplicar, con resultados temporales, en nuestra experiencia con una duración promedio de 3 meses, lo cual representa una de sus desventajas por la necesidad de tener que repetir el tratamiento, así como el costo elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frenkl TL, Rackley RR. Injectable neuromodulatory agents: botulinum toxin therapy. *Urologic Clinics of North America* 2005; 32(1): 89-99.
2. Sutherland SE, Goldman HB. Treatment options for female urinary incontinence. *Medical Clinics of North America* 2004; 88(2): 345-66.
3. Schurch, Schmid, Stohrer. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342(9): 665-66.
4. Wein, Alan J. Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: Contemporary update. *The Journal of Urology* 2005; 174(2): 611-612.
5. Abrams PH. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodynam* 1998; 7: 403-428.
6. Schurch, Hauri, Rodic. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia, a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *The Journal of Urology* 1996; 155(3): 1023-1029.
7. Phelan, Franks, Somogyi. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *The Journal of Urology* 2001; 165(4): 1107-1110.
8. Schulte, Knispel. Botulinum A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. *American Academy of Pediatrics*, 2002; 110(2): 132-36.
9. Grazko, Polo, Jabbari. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasm, and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712.
10. Dykstra, Sidi, Scott. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *The Journal of Urology* 1988; 139: 919.
11. Dykstra, Sidi. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 71: 24.
12. Petit, Wiart, Gaujard. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998; 36: 91.
13. Franks, Somogyi, Phelan. Botulinum toxin injection into the bladder wall decreases acetylcholine (ACh) and norepinephrine (NE) release: potential treatment for the overactive bladder. *The Journal of Urology Suppl.*, 2001; 163: 42.
14. Schulte, Schobert, Stolze. Efficacy of botulinum A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59: 325-328.
15. Abrams, Feneley, Torrens. Standardization of terminology of lower tract function. *Neuro Urodynam* 2001; 7: 403.
16. Appell. Injectables for urethral incompetence. *The Journal of Urology* 1999; 8: 208-211.
17. Maraj GM, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Lee MJ. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: A randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *The Journal of Urology* 2005; 174(5): 1873-1877.
18. Chancellor MB. Urgency, botulinum toxin and how botulinum toxin can help urgency. *The Journal of Urology* 2005; 174(3): 818.