



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Toxina botulínica-A. Perspectivas
presentes y futuras en urologíaMartínez Pérez C,¹ Vargas IB,² Silva H³

RESUMEN

Introducción. La elevada prevalencia del detrusor inestable (DH) o vejiga hiperactiva (VH) y su costoso tratamiento,¹ ha atraído la atención sobre nuevas formas de manejo de los múltiples casos rebeldes a tratamiento. Desde los primeros reportes del uso de la toxina botulínica-A para los casos de vejiga hiperactiva de origen neurógeno, su uso se ha multiplicado en otras patologías relacionadas con el mecanismo de almacenamiento vesical.

Objetivos. Conocer el estado actual del mecanismo de acción y la aplicación de la toxina botulínica-A (TB-A) en las patologías de las vías urinarias bajas, las dosis y vías de administración.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo.

Resultados. El conocimiento de la fisiopatología de las vías urinarias bajas ha tenido grandes avances respecto al urotelio que funciona como un órgano sensor de presión con una compleja serie de

SUMMARY

Introduction. Due the high prevalence of the detrusor overactivity and its expensive treatment,¹ the attention is focusing in the cases resistant to treatment. From the first report of administration of botulinum toxin-A in neurogenic bladder, its use is multiply faster to more urinary pathologies regarding the storage mechanism.

Objectives. To know the status of the mechanism of action and uses of botulinum toxin-A in different pathologies of the lower urinary tract, doses and administration ways.

Material and methods. A literature review.

Results. The understanding of lower urinary tract physiology and physiopathology has advanced notably in latest years. Specially regarding to the urothelium that works as a pressure sensing organ, it takes charge of the signal transduction that modulate de micturion reflex, also the afferent feedback from lower urinary tract.² Actually, botulinum toxin-A is used on detrusor overactivity (with or without neurological basis), pelvic floor instability and pelvic chronic pain syndrome, detrusor sphincter dysynergia (neurogenic or no neurogenic) and prostate hyperplasia.

Conclusion. The incomplete success in the treatment of detrusor overactivity focused in the efferent component has redirected the at-

1 Director del Centro de Urología Avanzada, Cd. Delicias, Chihuahua, México. carlospereznm@prodigy.net.mx Av. Agricultura Pte.514, Col. Centro, Cd. Delicias, Chih. 33000. Tels. 01639 4743676, 01639 4725206, 01639 4728872.

2 Servicio de Urodinamia y Uroneurología, del Centro de Urología Avanzada, Cd. Delicias, Chihuahua, México. drairmavargas@prodigy.net.mx

3 Director del Servicio de Uroginecología, Hospital de Ginecología, Monterrey, Nuevo León. hsilvamd_4@hotmail.com

mecanismos de trasducción para modular el reflejo de la micción y la retroalimentación aferente desde el tracto urinario bajo.² Las aplicaciones descritas actualmente son DH (neurógeno y no neurógeno), inestabilidad del piso pélvico y síndrome doloroso pélvico crónico, disinergia detrusor-esfínter (neurógena y no neurógena) e hiperplasia prostática.

Conclusiones. El éxito limitado del tratamiento enfocado al componente eferente neurovesical en el DH¹ ha redirigido la atención al mecanismo aferente subyacente en la fisiopatología sensorial de los problemas de almacenamiento vesical.^{2,10} Las múltiples alteraciones de las vías urinarias bajas relacionadas con el urotelio, detrusor, próstata, mecanismo esfinteriano y musculatura del piso pélvico tienen un gran campo de utilidad de la TB-A, limitado solamente por la imaginación y creatividad de los clínicos.

Palabras clave: vejiga hiperactiva, toxina botulínica-A, detrusor hiperactivo, mecanismo de acción, dosis.

tention in the afferent mechanism^{1,2,10} of the bladder storage disorders. Today botulinum toxin-A is widespread used in detrusor overactivity, pelvic floor instability and pelvic chronic pain syndrome, detrusor sphincter dysynergia and prostate hyperplasia. Also the limit for future applications is only the clinicians and researchers imagination.

Key words: overactive bladder, botulinum toxin-A, detrusor overactivity, mechanism of action, doses.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la prevalencia de detrusor inestable (vejiga hiperactiva) es de 16-17% (Europa-EUA), y su incidencia aumenta con la edad. El costo estimado en el año 2000, sólo en Estados Unidos, fue de 12 mil millones de dólares, y en la actualidad es de 7.3 mil millones en mujeres y de 1.8 mil millones de dólares en hombres.¹ Sumado al enorme costo económico, los pacientes incontinentes tienen una pobre calidad de vida, así como depresión, aislamiento y deterioro progresivo tanto de quienes lo padecen como de sus familiares.

Nuestro entendimiento de la fisiopatología de las vías urinarias bajas ha tenido grandes avances en los últimos años, específicamente respecto al urotelio, que funciona como órgano sensor de presión con una compleja serie de mecanismos de trasducción para modular el reflejo de la micción y la retroalimentación aferente desde el tracto urinario bajo.²

Los enfoques terapéuticos de los problemas de almacenamiento vesical dirigidos al componente eferente neurovesical han tenido un éxito limitado, por lo que se prevé un enfoque dirigido al mecanismo aferente subyacente en la fisiopatología sensorial de los problemas de almacenamiento vesical.²

Desde 1989, año en que la FDA aprobó el uso de la toxina botulínica en el estrabismo y espasmos hemifaciales, aparecieron rápidamente nuevas indicaciones para tratar afecciones relacionadas con espasticidad muscular. Todas las nuevas aplicaciones han reportado resultados exitosos con muy escasos eventos adversos y sin reporte de mortalidad.² El efecto de la inyección de la toxina botulínica es duradero por varios meses y las re-inyecciones provocan un efecto a más largo plazo.

En el 2000, Schurch y cols. reportaron la aplicación de la toxina botulínica-A para la disinergia del detrusor esfínter en pacientes con lesión medular,³ y la inyección local múltiple para tratar la hiperactividad neurógena del detrusor.⁴

TRACTO URINARIO BAJO

La función normal del tracto urinario bajo es un ciclo continuo de vaciamiento y llenado de la vejiga, en el cual tanto la vejiga como el mecanismo de continencia participan de diversas formas.

En el proceso de la micción intervienen complejas estructuras anatómicas y vías neurológicas para mantener la continencia y provocar un vaciado completo de la vejiga bajo control de la voluntad. Durante la fase de llenado, los mecano-sensores del urotelio y suburotelio liberan un número de neurotransmisores en respuesta a la deformación o estiramiento como el ATP, acetilcolina y neuropéptidos como la sustancia P, provocando cambios químicos o electroquímicos.² La información del llenado vesical se transporta por vía de las fibras aferentes "A-delta". La continencia se mantiene por contracciones reflejas del piso pélvico por vía del nervio somático pudiendo.

Estas contracciones reflejas están mediadas por un reflejo segmentario espinal (reflejo guardián) y por reflejos espino-ponto-espinales, que están bajo control volitivo. La contracción y relajación del piso pélvico dominan el fenómeno de la continencia y micción; sin embargo, su tono (estabilidad e intensidad) está relacionado con enfermedades crónicas de las vías urinarias.⁵

La estimulación simpática vesical provoca continencia a baja presión, ya que los beta-receptores simpáticos en el domo vesical provocan relajación, mientras que los alfa-receptores simpáticos provocan contracción a la salida vesical.

Durante el llenado vesical, los mecano-receptores urgen a la preparación para el vaciamiento, por lo que las áreas corticales activarán con fuerza un núcleo situado lateralmente en el puente (centro de la continencia o "región L"). Cuando se encuentran las condiciones adecuadas para el vaciamiento, la "región L" es "apagada", mientras que la "región M" o centro de la micción que se encuentra en una zona medial del puente es activada. La "región M" inicia la fase miccional, lo cual provoca que la estimulación simpática del domo vesical y de su salida sea suspendida.

Posteriormente, el núcleo parasimpático en la médula sacra (S2-S3) es activado y se induce la contracción vesical a través de los nervios pélvicos.

DISFUNCIÓN DEL DETRUSOR Y PISO PÉLVICO

El término "vejiga hiperactiva" se ha utilizado para denominar a un diagnóstico sintomático definido por urgencia con o sin incontinencia usualmente con frecuencia y nicturia, y se asume que se debe a contracciones involuntarias del detrusor, características típicas del detrusor inestable.⁶ Cuando se ha perdido el control central o volitivo por daño del SNC o neuropatía periférica (como en la diabetes mellitus), sucede el mismo efecto, pero se denomina detrusor hiperreactor.

El síndrome doloroso vesical o síndrome doloroso pélvico crónico se define por la queja de dolor suprapúbico relacionado con el llenado vesical, acompañado de otros síntomas como frecuencia diurna y nocturna, en ausencias de infección urinaria demostrable. Se ha demostrado que hombres con síndrome doloroso pélvico crónico manifiestan inestabilidad de los músculos del piso pélvico e hipertonicidad durante el reposo.⁵

Dosis bajas múltiples de toxina botulínica-A en el síndrome doloroso pélvico crónico han demostrado mejoría hasta en 60% de los casos.⁷ En pacientes con disfunción miccional por hiperactividad uretral, prostatitis no bacteriana y detrusor hipocontráctil, la TB-A ha demostrado un buen efecto terapéutico al lograr mejorar la micción mediante una esfinterotomía química reversible.⁸

La exitosa experiencia en pacientes con detrusor hiperactivo con fondo neurógeno ha atraído la atención en los casos sin base neurológica clara, o rebeldes a tratamiento y con pobre respuesta a las medidas tradicionales. La TB-A se ha aplicado exitosamente en múltiples casos de hiperactividad vesical idiopática, quedando como una buena alternativa en pacientes seleccionados.⁹

Las inyecciones de TB-A en el esfínter externo para tratar la espasticidad del piso pélvico y las inyecciones en la próstata para tratar la hipertrofia prostática benigna o la prostatitis, han mostrado resultados alentadores. Otros estudios han demostrado beneficio de la inyección de toxina botulínica-A en el esfínter para tratar pacientes con disfunción miccional de diferentes etiologías;⁷ sin embargo, se requieren mayores estudios controlados doble ciego para establecer el lugar de la TB-A

en la disfunción miccional neurógena y no neurógena.

USO ACTUAL DE TOXINA BOTULÍNICA-A

Schurch y colaboradores (1996) son los pioneros del uso de la TB-A en el detrusor hiperreactor,^{1,3,10} al demostrar urodinámicamente que la inyección en 30 diferentes sitios de un total de 200 a 300 unidades (Botox®, Allergan), mantiene continentes a pacientes con lesión medular.

La experiencia con cientos de casos en Europa ya ha sido reportada¹¹⁻¹⁴ con más de 600 casos de detrusor hiperreactor neurógeno en los últimos cinco años.² La TB-A depositada en el detrusor actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina en la unión presináptica colinérgica, lo que provoca una parálisis motora. Estudios con neuromarcadores sugieren un efecto directo de la TB-A en la innervación vesical aferente como causa de la excepcional eficacia al tratamiento.^{2,15}

Apostolidis ha propuesto que el efecto periférico primario de la TB-A es la inhibición de la liberación de acetilcolina, ATP, sustancia P y reducción en la expresión axonal de los receptores de capsaicina y purinérgicos.¹⁶ Esto es posiblemente seguido por desensibilización central por medio de la disminución de captura central de sustancia P y factores neurotrópicos. De esta manera se logra una duradera y profunda inhibición de los mecanismos aferentes y eferentes en los que se basa la fisiopatología de la hiperactividad del detrusor.^{15,16}

Se ha informado del uso exitoso de la TB-A para la hiperactividad del detrusor en pacientes con lesión espinal.¹⁰ Otras aplicaciones reportadas incluyen su administración en niños con lesión medular¹¹ como alternativa a la ampliación vesical,¹⁷ hasta en casos seleccionados de hiperplasia prostática¹⁸ en incontinencia de urgencia no neurógena, disiner-gia detrusor esfínter neurógena^{1,7,9,10,19} y no neurógena,^{7,20} retención urinaria crónica, en esclerosis del cuello vesical y en estenosis de uretra recurrentes. Siempre debe establecerse su probable utilidad con estudio urodinámico formal previo y posterior (vr. gr. previo, 4-6 semanas, 3 meses).

TÉCNICA

Bajo anestesia local por instilación vesical de 200 mg de lidocaína simple al 2% por catéter uretral, 15 minutos antes del procedimiento. La dosis usual es de 10 U/kg (en niños) sin sobrepasar las 360 (en adultos).^{1,3} La técnica consiste en diluir 100 unidades de TB-A en 10 cc de agua bidestilada o solución salina isotónica, aplicando un mililitro en cada sitio (10 unidades por ml por sitio), con dosis que van de 200 a 360 unidades en total. El efecto de la toxina botulínica dura de 6 hasta 18 meses.⁷ Se usa aguja endoscópica y se aplica superficialmente (submucoso), teniendo cuidado de evitar los meatos urinarios y el trigono.^{3,4,9}

En el esfínter externo se aplican de 50 a 100 unidades de TB-A; en la próstata se usan altas dosis sin sobrepasar las 300 unidades.¹⁸ Shin y Park recomiendan aplicar bajas dosis de 40 unidades para el tratamiento del síndrome doloroso pélvico crónico, con reinyecciones cada 6 a 18 meses, por vía transrectal (multiregional): 4 puntos intraprostáticos, dos periesfintéricos y dos en los músculos del piso pélvico. Con esta técnica se reportó una mejoría en 60% de los casos.⁷

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

La duración del efecto es de 6 a 18 meses,^{7,21} lo cual hace que el tratamiento sea totalmente reversible, y en la mayoría de los casos pueda aplicarse como un procedimiento ambulatorio, repetible.⁷ Los eventos adversos son extraordinariamente raros y al momento no se han reportado en vías urinarias. En los raros casos de resistencia puede usarse alternativamente la toxina botulínica B que, sin embargo, tiene un efecto más corto que la TB-A.^{1,2,9}

CONCLUSIONES

La alta prevalencia del detrusor inestable (16-17%) y el elevado costo del tratamiento (en Estados Unidos, en el año 2000, fue de 12 mil millones de dólares),¹ ha atraído la atención de la industria y los clínicos. Los enfoques terapéuticos dirigidos al componente eferente neurovesical tienen éxito limitado, por lo que se ha redirigido la atención hacia el mecanismo aferente subyacente en la fisiopato-

logía sensorial de los problemas de almacenamiento vesical.² Desde 1996 en que se inició el uso de la TB-A en vías urinarias,¹⁰ el concepto de su mecanismo de acción ha cambiado. Recientemente se ha propuesto que el efecto periférico primario de la TB-A es la inhibición de la liberación de acetilcolina, ATP, sustancia P y reducción en la expresión axonal de los receptores de capsaicina y purinérgicos.¹⁶ Esto es posiblemente seguido por desensibilización central por medio de la disminución de captura central de sustancia P y factores neurotróficos. De esta manera se logra una duradera y profunda inhibición de los mecanismos aferentes y eferentes en los que se basa la fisiopatología de la hiperactividad del detrusor.^{15,16}

Las múltiples alteraciones de las vías urinarias bajas relacionadas con el urotelio, detrusor, mecanismo esfinteriano y la musculatura del piso pélvico y próstata, son un gran campo de utilidad de la TB-A, limitado sólo por la imaginación y creatividad de los clínicos en beneficio de los millones de enfermos alrededor del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sahai A, Khan M, Fowler CJ, Dasgupta P. Botulinum Toxin for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms: A Review. *Neurourol Urodyn* 2005;24:2-12.
- Chapple C, Patel A. Botulinum Toxin- New Mechanisms, New Therapeutic Directions? *Eur Urol* 2006;49:606-8.
- Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Sauri D. Botulinum-A Toxin for treating detrusor Hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary Results. *J Urol* 2000;164:692-7.
- Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Treatment of neurogenic incontinent with Botulinum Toxin-A. *N Engl J Med* 2000;342:665.
- Herrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic Floor Electromyography in Men With Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Case-Control Study. *Neurourol Urodyn* 2006;25:46-9.
- Abrams P, Hanno P, Wein A. Overactive Bladder and Painful Bladder Syndrome: There need not be confusion. *Neurourol Urodyn* 2005;24:149-50.
- Shin SM, Park DS. Multiregional Injections of Low Dose Botulinum Toxin A for Men with Chronic Pelvic Pain Syndrome. *J Urol* 2006;175:34(abstract 104).
- Schurch B, Reitz A. Botox in Urology: A new treatment Modality without Limitations? *EAU Update Series* 2004;2:170-8.
- Madersbacher H, Bemelmans B. Neurogenic voiding dysfunction. *ESU Course* 18, 14 March 2003. Madrid, Spain.
- Schurch B, Sauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Dossier AB. Botulinum-A Toxin as a Treatment of Detrusor-Sphincter Dyssynergia: A Prospective Study in 24 Spinal Cord Injury Patients. *J Urol* 1996;155:1023-9.
- Reitz A, Stöhrer M, Kramer G. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injection in to the detrusor muscle for neurogenic incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-5.
- Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: A safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004;171:845-8.
- Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, et al. European Experience of 200 cases treated with botulinum-a toxin injections into the detrusor muscle for neurogenic incontinence. *J.Urol* 2003;169:373 (Abstract 1393).
- Schurch B, de Séze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Ismael S, Everaert K, Keppenne V, et al. Botulinum Toxin A (Botox) in neurogenic urinary incontinence: Results from a multicentre randomized, controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2005;23:609-610 (Abstract 151).
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Dasgupta P, Anand P, Fowler CJ. A possible explanation for the exceptional efficacy of Botulinum Toxin treatment for Detrusor Overactivity. *Neurourol Urodyn* 2005;23:608-9 (Abstract 150).
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed Mechanism for the Efficacy of Injected Botulinum Toxin in the Treatment of Human Detrusor Overactivity. *Eur Urol* 2006;49:644-50.
- Staehler M D, Sauter T, Miller Kurt. Botulinum Toxin A injection in the M. detrusor vesicae is an alternative to bladder augmentation in children with intolerable detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2003;169:105 (Abstract 409).
- Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Stürzebecher B, Weib C, Knispel HH. Efficacy of Botulinum-A Toxin Bladder Injections for the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity in Multiple Sclerosis Patients: An Objective and Subjective Analysis. *Neurourol Urodyn* 2006;25:110-5.

19. Grosse JO, Kramer G, Löchner-Ernst D, Stöhrer M. Outcome of repeat detrusor injections of botulinum-a toxin (BTX-A) for severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. J Urol 2003;169:373 (Abstract 1394).
20. Loch A, Loch T, Osterhage J, Allousi S, Stökle M. Botulinum-A Toxin detrusor injections in the treatment of Non-Neurologic and Neurologic cases of urge incontinence. J Urol 2003;169:125 (Abstract 481).
21. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UR, Burkhard FC. Botulinum A-Toxin Injections into the detrusor: An effective treatment in idiopathic and neurogenic Detrusor Overactivity? Neurourol Urodyn 2005;24:231-6.