

Intravesical botulinum toxin: results and impact on healthcare attendance in patients with overactive bladder

Toxina botulínica intradetrusor: resultados e impacto en la frecuentación asistencial en pacientes con vejiga hiperactiva

 Juan Francisco Monzón Falconi,¹  José Emilio Batista Miranda,¹  Anaïs Bassas Parga.¹

Abstract

Background: according to EUA and AUA guidelines, intradetrusor botulinum toxin A (TxBA) is a first-line alternative in cases of therapeutic failure, contraindications, intolerance to medication due to adverse effects, or refusal of conservative treatment for overactive bladder (OAB).

Objective: to assess the impact on visit frequency and the clinical and urodynamic characteristics of patients over 18 years of age undergoing intradetrusor botulinum toxin application in a functional urology service in Barcelona, Spain. **Patients and methods:** descriptive, retrospective, observational study analyzing the medical records of patients undergoing botulinum toxin application, with a 2-year follow-up. Medical records were reviewed, and follow-up calls were made to all patients. Prior informed consent were signed, the medical records were reviewed, and follow-up calls were made to all patients. Descriptive and inferential statistics were used, statistical significance p value < 0.05.

Results: total of 23 non-neurogenic patients were studied, 62.5 % (15) women and 34.8 % (8) men, with a mean age of 63.52 ± 3.3 years. Prior to the application of TxBA, 78.3 % (18) had received anticholinergic treatment, and 47.8 % (11) had been treated with Mirabegron. The mean number of medical visits per year before TxBA was 4.0. Pre-TxBA evaluations showed a mean bladder capacity of 110.2 ± 25 ml, a daytime voiding frequency of 1.7 hours, and 2.86 nocturnal episodes per night. After a mean follow-up period of 12.21 months post-TxBA application, medical visits were reduced to 2.24 visits per year ($p = 0.001$). Symptomatic assessment revealed an increase in mean daytime voiding frequency to 2.8 ± 0.7 hours, accompanied by a decrease in nocturnal episodes to 1.9 ± 0.8 per night, both showing statistically significant reductions ($p=0.001$)

Conclusion: the application of intradetrusor botulinum toxin leads to a reduction in visit frequency in patients with overactive bladder. It is a safe procedure with few complications and symptom improvement.

Keywords:

Botulinum toxin,
overactive bladder,
medical visits

Autor de correspondencia:

*Juan Francisco Monzón
Falconi. Dirección:
Vía Augusta 158 3^o4,
Barcelona, España,
CP 08006. Correo
electrónico: jfrancisco.
falconi@hotmail.com

Citación: Monzón Falconi J. F. & Batista Miranda J. E. *Toxina botulínica intradetrusor: resultados e impacto en la frecuentación asistencial en pacientes con vejiga hiperactiva*. Rev Mex Urol. 2025;85(1):1-9

¹ Centro Médico Teknon, Barcelona, España.

Recepción: 28 de marzo de 2024.

Aceptación: 9 de enero de 2025.



Resumen

Antecedentes: según las guías de EUA y AUA, la toxina botulínica A intradetrusor (TxBA) es una alternativa de primera línea en caso de fracaso terapéutico, contraindicación o intolerancia a la medicación por efectos adversos, o rechazo del tratamiento conservador para vejiga hiperactiva.

Objetivo: valorar el impacto en la frecuentación de visitas y las características clínicas y urodinámicas de los pacientes mayores de 18 años sometidos a la aplicación de toxina botulínica intradetrusor en un servicio de urología funcional en Barcelona.

Pacientes y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a aplicación de toxina botulínica, con un seguimiento de 2 años. Previo consentimiento informado, se revisaron las historias clínicas y se realizaron llamadas de seguimiento a todos los pacientes. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial, tomando un valor de $p=0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: se estudiaron 23 pacientes no neurógenos, 62.5 % (15) mujeres y 34.8 % (8) hombres. Media de edad de 63.52 ± 3.3 , El 78.3 % (18) habían recibido previamente tratamiento con anticolinérgico y el 47.8 % (11) tratamiento con mirabegron. Previa a la aplicación de TxBA, la media de visitas médicas/año fue de 4.0 veces, pre TxBA, encontramos una capacidad vesical media de 110.2 ± 25 ml, una frecuencia miccional diurna de 1.7 h, nocturna de 2.86 episodios/noche. Tras un tiempo de seguimiento medio posaplicación TxBA de 12.21 meses, se observó una reducción a 2.24 visitas/año ($p=0.001$). De acuerdo con la valoración sintomática, se observó un aumento en la frecuencia miccional diurna media 2.8 ± 0.7 hrs, con un descenso en los episodios de nocturia de 1.9 ± 0.8 episodios/noche, ambas con reducción estadísticamente significativa $p=0.001$

Conclusión: la aplicación de TxBA intradetrusor conlleva una disminución de la frecuentación de visitas en pacientes con vejiga hiperactiva. Es un procedimiento seguro, con pocas complicaciones y con mejoría en los síntomas.

Palabras clave:

Toxina botulínica,
vejiga hiperactiva,
visitas médicas

Introducción

Los trastornos funcionales de la fase de llenado comprenden el síndrome de vejiga hiperactiva (VH), hipersensibilidad de la vejiga y cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical (IC/BPS). Estos trastornos se caracteriza por un curso recurrente-remitente y requieren múltiples tratamientos.⁽¹⁾

De acuerdo con la *Consultation on Incontinence Research Society* (ICI-RS) de 2014, el

síndrome de vejiga hiperactiva se caracteriza por el aumento de la frecuencia urinaria (urgencia miccional), con o sin incontinencia urinaria de urgencia, sin una causa que lo genere.

El tratamiento de primera línea es el cambio en el estilo de vida, el segundo escalón del tratamiento médico es la medicación oral: en primer lugar, con drogas antimuscarínicas o medicación agonista Beta 3 adrenérgicas. Sin

embargo, muchos los pacientes no toleran dichos fármacos por los efectos secundarios o sus síntomas no son suficientemente controlados.⁽²⁾

La aplicación de la toxina botulínica A (TBA) intradetrusor ha demostrado ser muy eficaz en el manejo de la vejiga hiperactiva refractaria a los primeros tratamientos conservadores.^(2,3) Según las guías de la Asociación Europea de Urología y la Asociación Americana de Urología, la toxina es una alternativa de primera línea en caso de: fracaso terapéutico, intolerancia del paciente a la medicación por efectos adversos, contraindicación al uso de las drogas o rechazo del tratamiento conservador u otras alternativas terapéuticas no farmacológicas.^(2,3) Sin embargo, el riesgo de eventos adversos después de la inyección y la necesidad de colocar varias, continúan impidiendo la aplicación generalizada de este tratamiento.⁽⁴⁾

Objetivo

Valorar el impacto en la frecuentación de visitas y las características clínicas y urodinámicas de los pacientes mayores de dieciocho años sometidos a la aplicación de toxina botulínica intradetrusor en una unidad privada de urología funcional durante el periodo enero 2021 a enero 2023.

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, en el cual se incluyeron todos los pacientes sometidos a aplicación de toxina botulínica, atendidos en un servicio de urología funcional en Barcelona, España durante el periodo enero 2021 a enero del 2023. Todos los pacientes

habían aceptado por escrito la revisión de su historia clínica con fines de investigación y auditoría. Se revisaron los expedientes clínicos y estudios de flujometría, así como estudios completos previos posteriores a la aplicación de toxina botulínica intradetrusor, se excluyeron aquellos pacientes con patología neurogénica. Finalmente, fueron contactados telefónicamente para actualizar su situación en mayo de 2023. Todos los casos fueron tratados por el mismo equipo quirúrgico.

El análisis estadístico se realizó con el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 25 IBM inc. Las variables continuas se informaron como medianas (25 a 75) o media±desviación estándar (DE) según datos distribución evaluada por una prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnoff). Las variables categóricas se presentarán como frecuencias mientras que las cuantitativas se presentarán como media±desviación estándar. Se realizarán gráficas de pastel, polígonos de frecuencias e histogramas, según corresponda. Se utilizarán las pruebas T-Student o U-Mann-Whitney para comparaciones de variables continuas según corresponda. Se tomará un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se estudiaron 23 pacientes consecutivos, la distribución por sexo mostró una mayor proporción de pacientes femeninas, representando el 62.5 % (n=15), mientras que el 34.8 % (n=8) correspondieron a masculinos. La edad media de los participantes fue de 63.52 ± 3.3 (29-82 años).

Respecto a las comorbilidades asociadas, se la hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más prevalente, afectando al 25 % (n=6) de los pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Variables	N=23
Femenino	62.5 % (15)
Masculino	34.8 % (8)
Edad-Media (años)	63.52+-3.3 (29-82 años)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	8.3 % (2)
Hipotiroidismo	8.3 % (2)
Hipertensión arterial sistémica	25 % (6)
Características clínicas	
Incontinencia de esfuerzo y vejiga de baja capacidad	4.2 % (1)
Incontinencia de urgencia	43.5 (10)
Incontinencia mixta	39.1 % (9)
Tratamiento previo	
Mirabegrón	47.8 % (11)
Anticolinérgico	78.3 % (18)
Ambos medicamentos	50.4 % (12)
Estudio urodinámico prequirúrgico	100 % (23)
Hallazgos urodinámicos	
Detrusor hiperactivo	73.9 % (17)
Escape	47.8 % (11)
Baja capacidad	69.6 % (16)

Dentro de las características clínicas, la incontinencia de urgencia fue el hallazgo más común, con una prevalencia del 43.5 % (n=10), seguida de la incontinencia mixta, que afectó al 39.1 % (n=9) de los pacientes.

El 78.3 % (n=18) de los pacientes había recibido tratamiento con anticolinérgicos, mientras que el 47.8 % (n=11) fue tratado con mirabegrón. Además, el 50.4 % (n=12) recibió ambos medicamentos de manera combinada previa a la aplicación de toxina botulínica intradetrusor.

Es importante mencionar que el estudio urodinámico prequirúrgico fue realizado en la totalidad de los pacientes evaluados (100 %, n=23). Los hallazgos urodinámicos principalmente fueron 73.9 % (n=17) presentaba detrusor hiperactivo, el 47.8 % (n=11) mostró presencia de escape, y el 69.6 % (n=16) presentaba baja capacidad vesical.

Previa a la aplicación de toxina botulínica intradetrusor, las visitas de atención médica en un año fueron 4.0+-0.5 visitas (rango 1-12 veces) con un QMax 17 ml/s, residuo 22 ml+-9, con una capacidad media de 110.20 ml+-25 con una acomodación de 30+-0.7 ml/ cmH20, así como una media de tiempo frecuencia miccional diurna de 1.7 hrs+-0.1, nocturia con una media de 2.86+-0.2 episodios (Tabla 2).

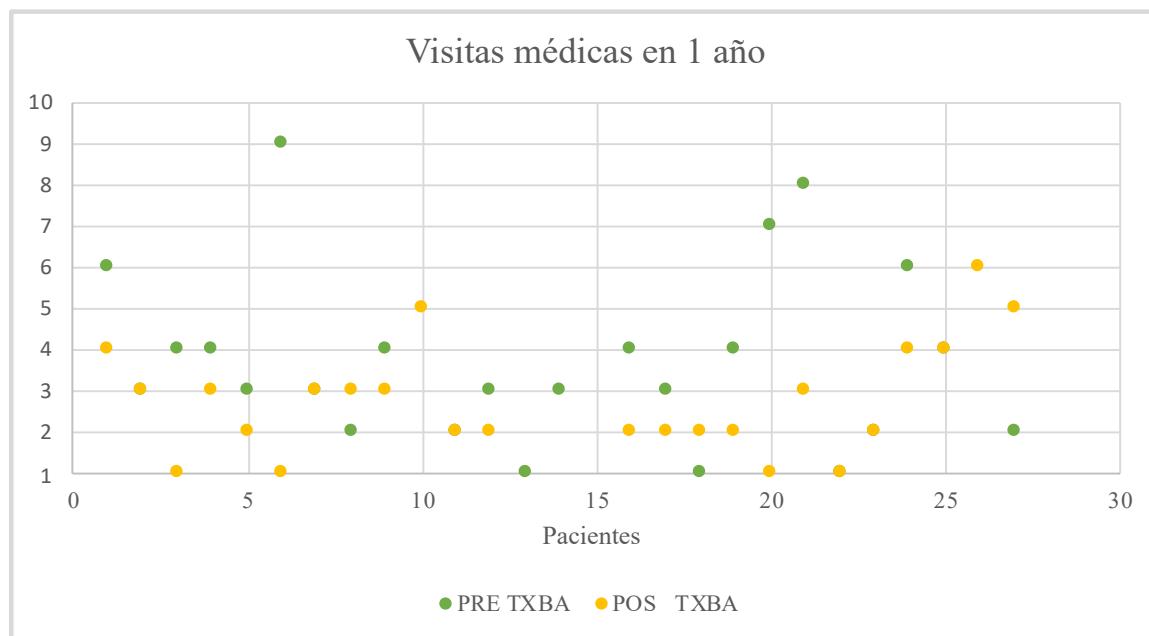
Tabla 2. Comparación de valores urodinámicos y clínicos pre y pos

Variable	Pre	Pos	p=
Qmax (ml/s)	17 ml /seg	16.1 ml/seg	0.2
Residuo (ml)	22 +- 0.9 ml	71.7 +-23 ml	0.02
Capacidad (ml)	110.20+- 25 ml	177.79 +-29 ml	0.01
Acomodación (ml / cmH2O)	30 +- 7	71.7 +- 45	0.002
Visitas médicas	4.0 +- 0.5 veces	2.24 +- 0.2 veces	0.001
Nocturia (veces)	2.86 +- 0.2 veces	1.9 +- 0.5 veces	0.001
F. Diurna (horas)	1.7 +- 0.1 h	2.8 +- 0.1 h	0.001

La dosis aplicada en pacientes no neurógenos fue de 100 UI en diez sitios de punción. Se valoró la situación clínica y funcional en la última visita disponible (mayo 2023), con una media de seguimiento de 12.21+-1.4 meses. (rango entre 2-22 meses). La capacidad vesical se definió como la media del volumen miccional en las dos últimas flujometrías.

Se observó una mejoría en la capacidad vesical en el 56.52 % (n=13) posterior a la aplicación de TXBA, con un aumento medio de la capacidad vesical de 177.79+-29 ml (rango 49-410 ml) p=0.001 (Figura 1).

Figura 1. Visitas médicas de todos los pacientes antes (punto verde) y después (punto amarillo) de la inyección de toxina botulínica



Visitadas médicas de todos los pacientes antes (punto verde) y después (punto amarillo) de la inyección de toxina botulínica; obsérvese que el número de visitas disminuye en todos los pacientes excepto uno.

El flujo máximo urinario (Qmax) presentó una ligera disminución tras la intervención, con valores medios de 17 ml/seg en la evaluación preoperatoria y 16.1 ml/seg en la posoperatoria, sin alcanzar significancia estadística y manteniendo valores considerados no obstrutivos.

Asimismo, la acomodación vesical (definida como el volumen por presión en cmH₂O) reflejó una mejoría sustancial, con un aumento de 30±7 ml/cmH₂O a 71.7±45 ml/cmH₂O (p=0.002). Por otra parte, se observó un aumento medio del volumen residual posmictoral pasando de 22±0.9 ml a 71.7±23 ml, pero sin ser considerado un residuo significativo importante.

Por su parte el intervalo de frecuencia diurna (tiempo entre micciones durante el día) aumentó de forma significativa, pasando

de 1.7±0.1 horas a 2.8±0.1 horas, a su vez que los episodios de nocturia presentaron un descenso de 2.86±0.2 veces frente a 1.9±0.5 veces posoperatorias. Ambas con disminución estadísticamente significativa respecto a los valores pretratamiento p=0.001, dado lo que indica una mayor capacidad de retención urinaria y una reducción en la urgencia miccional,

Durante el período estudiado, el 43.47 % (n=10) precisaron retratamiento con toxina botulínica al perder el efecto de la medicación con una media del tiempo de duración del efecto, de 9.38-1.16 meses. En términos de resultados clínicos de la aplicación, el número de visitas médicas al año disminuyó significativamente tras la intervención, reduciéndose de 4.0±0.5 visitas a 2.24±0.2 visitas (p=0.001).

Cabe mencionar que ninguno de los pacientes tuvo complicaciones posquirúrgicas ni

precisó sondaje intermitente posmicción por presentar residuo elevado.

Discusión

La toxina botulínica TXBA es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia grampositiva. Hay siete neurotoxinas inmunolíticamente distintas designadas como tipos A, B, C, D, E, F y G, inicialmente aisladas por investigadores de Fort Detrick para ser utilizadas como posible arma biológica durante la Segunda Guerra Mundial. El serotipo A es uno de los siete subtipos con un efecto terapéutico más prolongado y actualmente es el más utilizado como terapia médica. Esto se basa en el trabajo pionero del oftalmólogo de San Francisco Alan B. Scott en la década de 1970. Actualmente se considera el patrón oro para el tratamiento de detrusor hiperactivo en pacientes refractarios a anticolinérgicos.⁽⁵⁾

La prevalencia global de vejiga hiperactiva es similar entre hombres (16.0 %) y mujeres (16.9 %), y aumenta con la edad,⁽⁶⁾ sin embargo en nuestra serie la presencia de detrusor hiperactivo era de predominio femenino en un 62.5 %.

Por otra parte, la media de edad de nuestro estudio es de 63.52+-3.3 años, es muy similar a la reportada en América del Norte en una serie de 212 pacientes con una media de edad de 65 años, así como la dosis de toxina botulínica intradetrusor utilizada de manera inicial es similar a la utilizada por Derisavifard *et al.*, en 2015 en la cual el 73 % fueron 100 UI en pacientes no neurogénicos.⁽²⁾

Jiang *et al.*, en 2015 reportaron que después de las inyecciones intravesicales de TxBA, la duración de su efecto sobre los síntomas en vejiga hiperactiva fue de aproximadamente seis

a nueve meses, esto es muy similar a lo encontrado en nuestra serie en la cual el tiempo de retratamiento fue de 9.38+-1.16 meses.

En nuestros pacientes no neurógenos se debe considerar la inyección de TXBA intradetrusor cuando los agentes antimuscarínicos producen efectos secundarios molestos o pérdida de eficacia del fármaco. Se sabe que en promedio el tiempo de eficacia de la toxina botulínica en pacientes no neurogénicos es de nueve meses, hasta perder por completo los efectos terapéuticos. Esto es muy similar a lo encontrado en nuestra serie. Existen algunos estudios de seguimiento a largo plazo donde se observa un abandono del tratamiento con TxBA intradetrusor del 40 % en un rango de 12-14 años posterior a la primera inyección.⁽⁷⁾

Uno de los principales efectos adversos de la aplicación de la toxina botulínica intradetrusor son las infecciones urinarias, con una incidencia en el 25.5 %, en el grupo tratado con TxBA, frente al 9.6 % en el grupo de placebo. Cabe destacar que se incluyeron infecciones del tracto urinario tanto asintomáticas como sintomáticas y solo hubo un caso de ITU complicada (pielonefritis) en el grupo de tratamiento activo. En nuestra serie no se presentaron infecciones de vías urinarias, esto puede ser debido a que a los pacientes se les pide un urocultivo previo a la realización de la cistoscopia, así como que a todos los pacientes se les otorga profilaxis antibiótica con fosfomicina, tres gramos cada 24 horas por 48, y en caso del sexo masculino, cefuroxima 500 mg cada 12 horas por 72, iniciando la toma posterior al procedimiento quirúrgico. Este esquema antimicrobiano se encuentra basada en los principales microorganismos encontrados en nuestra población.⁽⁸⁾

Otra de las complicaciones presentes es la hematuria. En este estudio se considera que para reducirla en pacientes no neurogénicos, se debe realizar la aplicación de 100 UI en diez sitios de punción. Creemos que esta disminución en el número de sitios de punción puede disminuir la hematuria posquirúrgica, pero se necesitan más estudios clínicos para tomar en cuenta esta propuesta. En nuestra serie no encontramos pacientes con residuo significativo.

De acuerdo con lo expresado por Drake *et al.*, doce semanas después de aplicar 100 UI de TxBA se presentó una disminución de los episodios de urgencia y disminución de la frecuencia miccional. Pudimos confirmar en nuestra serie que la frecuencia miccional diurna aumentó en cuanto el tiempo de presentación entre una micción y otra. Esto es secundario al aumento de la capacidad vesical y a la disminución de las contracciones involuntarias del Detrusor. De la misma forma disminuyeron los episodios de nocturia.⁽²⁾

Existen pocos estudios sobre costes del uso de toxina botulínica en España. En el 2014 en ICS, Errando *et al.*, presentaron un estudio multicéntrico español de costo-efectividad comparado con el sistema nacional de salud español, en el cual había una disminución de los costes de tratamiento con toxina botulínica tipo A 13,848€ versus medidas generales y farmacológicas, con un gasto total de 14,335€.⁽³⁾ Sin embargo en Estados Unidos se realizó un análisis del costo-efectividad de la toxina botulínica siendo el tratamiento más rentable para el tratamiento de vejiga hiperactiva a pesar de la inclusión de nuevos dispositivos de neuromodulación recargables, PTNS, así como la venta

en el mercado de anticolinérgicas genéricas.⁽⁶⁾ Esta efectividad del tratamiento y reducción de costes fueron observadas en nuestra serie debido a que disminuyen cerca de dos visitas al año, lo cual puede tener beneficios para la seguridad social o aseguradoras privadas debido a que las consultas médicas en España tienen un costo entre 100 y 200 euros. De la misma forma, se presenta una disminución de los costes generados por la medicación oral, eliminando los efectos adversos de estas.

Conclusión

Estos resultados reflejan una mejoría global en la función vesical tras la intervención, con cambios significativos en la capacidad y acomodación vesical, así como en parámetros clínicos relevantes como la nicturia y la frecuencia diurna. La aplicación de toxina botulínica intradetrusor es un procedimiento seguro, con pocas complicaciones e implica una disminución de la frecuentación de visitas en pacientes con vejiga hiperactiva.

Declaración de no conflicto de intereses

No existe ningún tipo de interés relacionado con la materia del trabajo.

Fuente de financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este estudio-artículo.

Referencias

1. Hung FC, Kuo HC. Liposome-Encapsulated Botulinum Toxin A in Treatment of Functional Bladder Disorders. *Toxins*. 2022;14(12): 838. <https://doi.org/10.3390/toxins14120838>.
2. Derisavifard S, Giusto LL, Zahner P, Rueb JJ, Goldman HB. Safety of Intradetrusor OnabotulinumtoxinA (BTX-A) Injection in the Asymptomatic Patient With a Positive Urine Dip. *Urology*. 2020;135: 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.09.030>.
3. Errando-Smet C, Larrea G, Cidre J, Loveman C, Khalaf K, Aracil J, et al. A cost-effectiveness Analysis Of OnabotulinumtoxinA For Overactive Bladder In Patients Who Are Inadequa^{TEL} Y Managed With Anticholinergic Medications In Spain. In: *Neurourology And Urodynamics*. Wiley-Blackwell 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA; 2014. p. 771–772.
4. Jiang YH, Liao CH, Kuo HC. Current and potential urological applications of botulinum toxin A. *Nature Reviews. Urology*. 2015;12(9): 519–533. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.93>.
5. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU international*. 2017;120(5): 611–622. <https://doi.org/10.1111/bju.13945>.
6. Murray B, Miles-Thomas J, Park AJ, Nguyen VB, Tung A, Gillard P, et al. Cost-effectiveness of overactive bladder treatments from a US commercial and payer perspective. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2023;12(2): e220089. <https://doi.org/10.2217/cer-2022-0089>.
7. Del Popolo G, Gemma L. Intradetrusor botulinum toxin as the first-line treatment for neurogenic detrusor overactivity: Cons. *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*. 2023;33(4): 176–177. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.12.008>.
8. da Silva CM, Chancellor MB, Smith CP, Cruz F. Use of botulinum toxin for genitourinary conditions: What is the evidence? *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxicology*. 2015;107(Pt A): 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.07.333>.