

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

USO DE TOXINA BOTULÍNICA A (BOTOX) EN HIPERACTIVIDAD DEL DETRUSOR**USO DE TOXINA BOTULÍNICA –A (BOTOX) EN HIPERACTIVIDAD DEL DETRUSOR**

SALAZAR A¹, MIRANDA A¹, VICHERAT C¹, ACUÑA A¹, MONTIGLIO C², VARGAS M¹, VEGA C¹, VERDUGO F¹, SANDOVAL JC¹, SCHWARZE E¹, FURNARO F³.

¹Centro de Urología Femenina, Vejiga y Continencia Urinaria. Servicio de Urología Hospital FACH,

²Dirección de Sanidad FACH, ³Consultorio A. Ariztía

RESUMEN

La toxina botulínica (BTX) es una neurotoxina que inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, provocando relajación del músculo. En urología ha sido utilizada en disínergia vesicoesfinteriana e hiperactividad del detrusor con buenos resultados.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de Botox en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor. Realizamos una revisión retrospectiva de resultados obtenidos en pacientes sometidos a inyección intradetrusor de BTX por hiperactividad del detrusor entre diciembre de 2007 y julio de 2009. Se realizaron 20 tratamientos en 18 pacientes (4 hombres y 14 mujeres). La edad promedio de los pacientes fue 60,8 años. Todos los pacientes tenían demostración urodinámica de hiperactividad del detrusor con un promedio de amplitud de las contracciones de 50 cm de agua. El 100% había recibido diversos tratamientos previos con antimuscarínicos. Tres casos eran de causa neurogénica. La dosis de inyección varió de 100 a 300 UI. A las dos semanas del tratamiento 14 pacientes tuvieron remisión completa de los síntomas. El tiempo de efectividad del tratamiento fue variable de 1 a 14 meses (4 pacientes con menos de 2 meses de seguimiento). En un paciente de origen neurogénico fue necesaria una segunda inyección para lograr la desaparición completa de síntomas. La inyección de BTX es un procedimiento simple y de bajo riesgo con buenos resultados en el tiempo y debe ser considerado como una importante herramienta terapéutica en Hiperactividad del Detrusor.

ABSTRACT

Introduction: Botulinum toxin is a neurotoxin that inhibits the release of acetylcholine causing muscle relaxation. It has been used in Urology showing adequate safety and efficacy for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity. We decided to evaluate our outcomes in the treatment of detrusor hyperactivity. This is a board approved retrospective study. We search our database for patients treated with BTX-A for overactive detrusor between December 2007 and July 2009. We identified 18 patients (14 women and 4 males) with a mean age of 60.2 years in whom detrusor overactivity was confirmed on urodynamics and who were refractory to or intolerant of antimuscarinics and treated with intravesical BTX-A. After 2 weeks from treatment 14 (77.8%) patients reported improvement of symptoms. There were no treatment related complications. According to our results, BTX-A treatment is a simple and low-risk procedure with adequate safety and efficacy in the onset of overactive detrusor.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Continencia define la hiperactividad vesical como la presencia de síntomas de urgencia con o sin urgeincontinencia, a menudo asociado a polaquiuria y nocturia¹. Esta

condición clínica se asocia a un deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la padecen. La hiperactividad vesical se refleja urodinámicamente como hiperactividad del detrusor (neurogénica o idiopática), hipersensibilidad o baja compliance.

La hiperactividad del detrusor ha sido tradicionalmente tratada con fármacos antimuscarínicos, con resultados exitosos entre un 50 y 93% de los casos, dependiendo la causa y el fármaco usado. En los casos refractarios al tratamiento con baja o nula respuesta no existían alternativas simples de manejo. Por otro lado, gran parte de los pacientes con buena respuesta al uso de antimuscarínicos presentan eventos adversos significativos, como sequedad bucal, visión borrosa, cefalea, constipación y deterioro de la función cerebral^{2,3}, con tasas de abandono de tratamiento de hasta 50%. Lo anterior, ha motivado la búsqueda de alternativas de tratamiento.

La toxina botulínica (BTX) es una de las neurotoxinas más potentes conocidas actualmente. Inhibe la liberación de acetilcolina en la membrana presináptica de la unión neuromuscular, provocando relajación muscular. Sus efectos clínicos son reversibles y dosis-dependiente.

El serotipo A (BTX-A), que se comercializa con el nombre de Botox® (Allergan) es el que tiene aplicación clínica desde 1989, cuando se introdujo para el manejo del blefaroespasmio y estrabismo⁴.

Sus efectos adversos son moderados y transitorios, e incluyen dolor en el sitio de inyección, prurito y dolor (mialgias) o debilidad en grupos musculares adyacentes.

En la vejiga, la acción de BTX-A en la unión colinérgica presináptica provoca relajación del músculo detrusor, y potencialmente, afectaría los receptores sensitivos aferentes presentes en el urotelio. Esto último debido a la interacción sobre otros neurotransmisores distintos a acetilcolina: glutamato, sustancia P, encefalinas y otros⁵.

En urología, se utiliza desde el año 1990 en pacientes lesionados medulares, para el tratamiento de la disiner-gia vesico-esfinteriana⁶. Dado el éxito obtenido en esta indicación, se inició su uso para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor y últimamente para la hiperactividad idiopática del detrusor.

La inyección cistoscópica de BTX-A en el músculo detrusor surge como una nueva herramienta, que ha demostrado ser eficaz, segura y bien tolerada en pacientes con hiperactividad del detrusor⁷, disminuyendo significativamente los síntomas de urgencia.

Habitualmente se utiliza en dosis de 100 U a 300 U dependiendo de la etiología de la hiperactividad, inyectándose intradetrusor y/o submucoso, generalmente en 30 sitios diferentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo que se realiza en el Servicio de Urología del Hospital FACH para evaluar la efectividad de la BTX-A en pacientes mayores de 18 años con hiperactividad idiopática y/o neurogénica del detrusor que tuvieron falla y/o abandono de tratamiento médico con antimuscarínicos.

Se identificó a los pacientes tratados con BTX-A entre diciembre 2007 y julio 2009. Se obtuvieron los registros clínicos y se confeccionó una ficha de protocolo en donde se consignaron los siguientes datos: edad, sexo, episodios de urgeincontinencia, amplitud de las contracciones vesicales en la urodinamia, tratamientos previos y causa (neurogénica o idiopática), tiempo operatorio, dosis de BTX-A utilizada, complicaciones intraoperatorias, tiempo de foley en el post operatorio, estadía hospitalaria, episodios de retención de orina, infecciones urinarias, mialgias, tiempo de seguimiento y tiempo de efectividad de BTX-A.

Se definió falla del tratamiento como la no mejoría de la sintomatología durante los primeros 14 días posteriores a la inyección. Se estableció que si durante el estudio algún paciente presentaba mejoría y después de un período de tiempo volvía a presentar sintomatología, se consideraría evolución adecuada, ofreciendo al paciente una segunda dosis de BTX-A.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 18 pacientes, 14 (77,78%) mujeres y 4 (22,22%) hombres; el promedio de edad del grupo fue 60,8 años (rango de 44 a 86 años). El estudio urodinámico en todos ellos demostró contracciones involuntarias del detrusor con una amplitud promedio de 50 cm H₂O (rango de 25–90 cm H₂O), urgeincontinencia y capacidad cistométrica máxima disminuida. Tres (16,7%) casos eran de causa neurogénica.

El procedimiento para la inyección de BTX-A se realizó en pabellón en todos los pacientes utilizando anestesia general o raquídea dependiendo de cada caso clínico. Se aplicó 100 UI de BTX-A en los pacientes con hiperactividad idiopática del detrusor y 200 UI en los pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor.

La preparación de BTX-A para la inyección se hizo de manera estandarizada reconstituyendo cada frasco de 100 UI con 30 ml de suero fisiológico, obteniendo soluciones con concentración de 3,3 UI/ml. En aquellos pacientes neurogénicos en que se colo-

can 200 UI, ésta también se reconstituye en 30 ml consiguiendo una concentración de 6,6 UI/ml.

La aplicación de BTX-A se realizó bajo visión cistoscópica con óptica de 30° utilizando una aguja de Williams (Cook Medical) de 5 French, 23 Gauge y 35 cm de longitud. Se formaron 3 columnas de 10 inyecciones cada una por sobre el trigono y orificios ureterales, inyectando 1 ml por punto. Las inyecciones se realizan en la pared posterior, sobre la barra interureteral y respetando el trigono.

El tiempo operatorio promedio fue de 24 minutos (rango de 20-30 min). Terminado el procedimiento en algunos pacientes se instaló una sonda Foley 18 Fr que se mantuvo por 4 a 24 horas.

Los pacientes fueron controlados de manera periódica registrando la evolución de la sintomatología del tracto urinario inferior.

Dos pacientes con remisión completa de su sintomatología posterior a la aplicación de BTX-A volvieron a presentarla después de 5 y 14 meses respectivamente y recibieron una nueva dosis, con lo que la serie clínica contabilizó 20 procedimientos. En un paciente de origen neurogénico fue necesaria una segunda inyección para lograr la desaparición completa de síntomas.

En el control de las dos semanas del primer tratamiento, 14 (77,8%) pacientes tuvieron remisión completa de los síntomas (urgencia, urgeincontinencia, frecuencia diurna y nocturia) y describieron que habían retomado una vida normal.

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 7 meses (rango 1-17 meses). El tiempo de efectividad del tratamiento fue de 1 a 14 meses, hubo 4 pacientes con menos de 2 meses de seguimiento.

No identificamos complicaciones mayores en el período perioperatorio. Hubo dos pacientes con hematuria transitoria que no requirieron procedimientos asociados. No hubo retención de orina. Sin embargo, durante el seguimiento, se reportó presencia de infección urinaria baja a repetición en una paciente. Este caso estuvo asociado a residuo elevado que se ha prolongado por los 4 meses de seguimiento que tiene esta paciente.

Otros eventos adversos fueron mialgias leves, debilidad muscular de extremidades superiores en un paciente (5%) y dificultad para iniciar la micción en 2 (10%) pacientes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Tradicionalmente una vez fracasado el tratamiento farmacológico oral para la hiperactividad del detrusor, se continuaba con un tratamiento quirúrgico en que la

cistoplastía de aumento constituye la última opción terapéutica. Sin embargo, la urología moderna ha logrado desarrollar nuevas técnicas y fármacos para distanciar una cirugía tan radical como la antes mencionada. Es así como la electromodulación, TENS y el uso de neurotoxinas ha instalado una etapa previa a la cirugía en el flujograma terapéutico de estas patologías.

BTX-A tiene un amplio campo de utilización en diferentes patologías urológicas. Inicialmente se investigó en el tratamiento de desordenes musculoesqueléticos espásticos, incluyendo disineria detrusor esfínter. El grupo del Dr. Schurch desarrolló una investigación en 24 pacientes con lesión medular que recibieron BTX-A en el esfínter externo y posteriormente tuvieron una mejoría significativa de sus parámetros urodinámicos.

Respecto de la utilización de Neurotoxinas, una de las principales es la Toxina Botulínica A (BOTOX®). De esta se ha observado un incremento sostenido de publicaciones con su uso desde el año 2000 a la fecha, con un incremento explosivo desde el 2004. Hoy en día el BOTOX® es aceptado mundialmente para el tratamiento de los cuadros de detrusor hiperactivo refractarios a medicamentos orales.

El Botox induce mejoras tanto en la calidad de vida de los pacientes, lo que es evaluado por cuestionarios validos internacionalmente, como en los parámetros urodinámicos utilizados en el estudio de estos pacientes. Es así como se observa aumento en la capacidad cistométrica, en la compliance vesical, reduce la aparición de urgencia y retarda el primer deseo como el deseo miccional intenso, disminuye la frecuencia miccional y los episodios de escape de orina⁸⁻¹⁰.

Estos efectos son comparables a los obtenidos con anticolinérgicos orales, sin embargo, se observa una mayor respuesta a la neurotoxina^{11,12}.

Si bien la duración del efecto en promedio es de 6 meses, este varía de 3 a 9 meses. Esta terapia es efectiva tanto para pacientes con Detrusor Hiperactivo Idiopático como para pacientes con Detrusor Hiperactivo con patología neurológica de base, incluso se observa en algunos reportes, una mayor respuesta en este último grupo¹³⁻¹⁵.

La duración del efecto puede ser vista como una desventaja, sin embargo, es necesario destacar el hecho que los pacientes que responden a esta terapia, no requieren de nuevos o mayores dosis del fármaco y pueden realizar su vida cotidiana en forma integra durante el periodo de duración del efecto. Además es destacable el hecho que su uso repetido mantiene su efectividad¹⁶.

Como principales complicaciones esta la Retención aguda de orina y las Infecciones urinarias. Las

primeras ocurren mayormente en pacientes con Detrusor Hiperrefléctico¹⁵ y cuando se usan dosis mayores a 200 U⁸. Existe un estudio de Dmochowski en que se analizan múltiples estudios y en este se concluye que existe retención urinaria en 5% de los casos y que 16% de estos requiere de cateterismo⁴.

Respecto de la técnica de inyección, podemos decir que es fácil de aprender y requiere de mínimos cuidados para su correcta realización. En este punto, los sitios de inyección aún no están estandarizados, ya que puede ser administrada en forma difusa en la vejiga o respetando el trigono vesical. Esto último por el riesgo de Reflujo Vesico Ureteral. Sin embargo, existen trabajos en los que se afirma la seguridad de la administración incluyendo el trigono, lo que tendría además un beneficio adicional en los pacientes con sensibilidad aumentada¹⁷.

Por último y no menos importante, la dosis. Sobre este punto, al igual que el anterior, es necesario realizar más estudios con un mayor número de pa-

cientes y poder estandarizar los resultados, ya que como se observa en las revisiones de las publicaciones, por lo menos hay 4 dosis utilizadas. Es así como Dmochowski encuentra que hay 7 trabajos con 100 U, 7 con 200 U, 16 con 300 U, 1 que utilizó 400 U y 15 que realizaron sus estudios mediante dosificación variable, ya sea en Unidades/kg o entre 50 y 300 U⁴.

Los resultados de nuestro estudio retrospectivo en 18 pacientes con hiperactividad idiopática y/o neurogénica del detrusor demuestra que el manejo con BTX-A es un método seguro y efectivo de tratamiento.

Hay limitaciones en nuestra investigación. El bajo número de pacientes que ingresaron al protocolo y el seguimiento limitado no permite generalizar los resultados. Pero a pesar de esto, es evidente el efecto y la seguridad en el tratamiento de los pacientes con BTX-A. La mayoría de nuestros pacientes tuvo mejoría en la sintomatología del tracto urinario inferior y no tuvimos complicaciones mayores.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, GRIFFITHS D, ROSIER P, ULMSTEN U, VAN KERREBROECK P, VICTOR A, WEIN A: The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
2. HERBISON P, HAY-SMITH J, ELLIS G, MOORE K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841-4.
3. NABI G, CODY JD, ELLIS G, HERBISON P, HAY-SMITH J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 oct 18; (4): CD003781.
4. ROGER DMOCHOWSKI, PETER K. Sand Mini-reviews Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007; 99: 247-62.
5. SHEEAN G. Botulinum toxin for the treatment of musculoskeletal pain and spasm. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6:460-9.
6. DYKSTRA DD, SIDI AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-6.
7. VINAY KALSI, APOSTOLOS APOSTOLIDIS ET AL. Early effect on the overactive bladder symptoms following Botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008; 54: 181-7.
8. WERNER M ET AL. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1735-40.
9. SAHAI A ET AL. Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 2-12.
10. GIANNANTONI A ET AL. Six-year follow up of Botulinum Toxin A intradetrusorial injections in patients with Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: clinical and Urodynamic results. *Eur Urol* 2008, doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.048
11. SCHURCH B ET AL. 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.
12. RICKEY L. Advances and controversies in the management of Overactive Bladder. *Workshop AUA* 2008.
13. SCHURCH B ET AL. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196-200.
14. RAJKUMAR GN ET AL. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU int* 2005; 96: 848-52.
15. POPAT R ET AL. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of Botulinum A toxin. *J Urol* 2005; 174: 984-9.
16. GROSSE J ET AL. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005; 47: 653-9.
17. KARSENTY G ET AL. Botulinum Toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/ neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275-87.