DESTREZA E INGENIO

Toxina botulínica en el fracaso del cierre de derivaciones urinarias altas

A. Parente*, J.M. Angulo, R.M. Romero, S. Rivas, C. Corona y A.R. Tardáguila

Sección de Urología Pediátrica, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 27 de diciembre de 2010; aceptado el 26 de enero de 2011

Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Toxina botulínica;
Derivación urinaria;
Valvas de uretra
posterior

KEYWORDS

Botulinum toxin;
Urinary diversion;
Posterior urethral
valves

Resumen

Introducción: El cierre de las derivaciones urinarias realizadas en la edad neonatal tiene un no despreciable porcentaje de fracasos en pacientes con patología vesical. Presentamos el uso de toxina botulínica como alternativa útil y mínimamente invasiva para el tratamiento en estos pacientes.

Material y métodos: Presentamos dos pacientes monorrenos con valvas de uretra posterior (VUP) en los que fue necesario realizar ureterostomía por insuficiencia renal severa. En ambos pacientes fracasó el intento posterior de cierre de la derivación. Con 4 y 10 años de edad presentaban vejigas conocidas comúnmente como «vejigas secas», con baja capacidad (20 y 110 ml), mala acomodación (1,5 y 3,1 ml/ cm H₂O) y altas presiones de apertura del detrusor. Se realizó punción en el detrusor de toxina botulínica-A 10 UI/ kg en una y dos ocasiones respectivamente previas al cierre de la derivación.

Resultados: En ninguno de los pacientes hubo empeoramiento clínico ni ecográfico tras el cierre de la derivación, permaneciendo la función renal sin cambios respecto a la previa tras uno y 4 años de seguimiento, respectivamente. La videourodinámica al año de la intervención muestra una gran mejoría de la capacidad vesical (451 y 250 ml), de la acomodación (20,4 y 81,9 ml/ cm H₂O) y de la presión de apertura del detrusor.

Conclusiones: El cierre de las derivaciones urinarias altas tiene un porcentaje de fracasos elevado en niños con vejigas patológicas con presiones elevadas. La toxina botulínica puede ser útil como tratamiento vesical previo al cierre de la derivación, especialmente en pacientes monorrenos.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Botulinum toxin in the failure of high urinary diversion closure

Abstract

Introduction: The closure of urinary diversions performed on newly born infants has a notable failure percentage in patients with bladder disease. We present the use of botulinum toxin as a useful and minimally invasive alternative to treat these patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parente80@hotmail.com (A. Parente).

Material and methods: We present two patients with a single kidney and with posterior urethral valves (PUV), in whom it was necessary to perform a ureterostomy due to chronic kidney disease. In both patients, the subsequent attempt to close the diversion failed. Aged 4 and 10 years respectively, they presented bladders commonly known as "dry bladders", with a low capacity (20 and 110 ml), bad adaptation (1.5 and 3.1 ml/cm H₂O) and high opening detrusor pressure. A 10 UI/Kg botulinum toxin A puncture was applied in the detrusor on one and two occasions respectively, prior to the closure of the diversion.

Results: Neither of the patients suffered clinical or ecographic worsening after the closure of the diversion and their kidney function continued without change with respect to the first diversion after one and four years of follow-up respectively. One year after the surgical procedure, video urodynamics showed a significant improvement in bladder capacity (451 and 250 ml), in adaptation (20.4 and 81.9 ml/cmH₂O) and in the opening detrusor pressure.

Conclusions: The closure of high urinary diversions has a high failure percentage in infants with pathological high-pressure bladders. Botulinum toxin may be useful as bladder treatment prior to closure of the diversion, especially in patients with a single kidney.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las derivaciones urinarias a distintos niveles de la vía urinaria han sido, durante años, el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con patologías que implicaban altas presiones en la vía urinaria alta y que, bien por la edad del paciente, por la enfermedad subyacente o por el estado general del niño, no era posible una corrección quirúrgica del problema¹. Hoy en día sigue siendo un tratamiento efectivo, útil y necesario en casos seleccionados, aunque sus indicaciones han disminuido y los tratamientos mínimamente invasivos han ocupado parte de su espacio². Las patologías tratadas son muy diversas, como vejiga neurógena, valvas de uretra posterior (VUP), reflujos vesicoureterales de alto grado o síndrome de Prune-Belly³.

Unos de los problemas que encontramos en el momento de realizar el tratamiento definitivo, junto con el cierre de la derivación, son los cambios urodinámicos que se han producido en esas vejigas. Así, nos enfrentamos con vejigas de poca distensibilidad, bajas capacidades y alta presión de apertura del detrusor. Aunque estos cambios revierten en la mayoría de los pacientes tras el cierre de la derivación, en aquellos en los que la derivación ha permanecido abierta más años, o la enfermedad de base es VUP o vejiga neurógena, encontramos que hasta el 25% de los cierres fracasan³.

Hasta el momento la ampliación vesical (enterocistoplastia u otra técnica) era la única alternativa que permitía el cierre de la derivación urinaria en estos niños, con el objetivo de mejorar su calidad de vida sin poner en riesgo su función renal. No está descrito el uso de la toxina botulínica (TB) para el tratamiento vesical de los pacientes con fracasos del cierre de su derivación urinaria, aunque sí que existen estudios prospectivos que avalan la seguridad y utilidad de su uso en aquellas vejigas con alteraciones que implican un aumento de presiones en el sistema urinario⁴. Planteamos el uso de la TB en dos niños monorrenos con VUP para lograr el cierre de ureterostomía permanente tras un fracaso previo.

Material y métodos

El primer paciente, de 4 años de edad, fue tratado en otro centro mediante fulguración endoscópica neonatal de VUP. En el seguimiento se constató la anulación funcional del riñón derecho con severa ureterohidronefrosis izquierda e insuficiencia renal progresiva, por lo que se realizó nefrectomía derecha y ureterostomía izquierda a los 4 meses de vida. La evolución posterior fue satisfactoria normalizándose la función renal. A los 2 años de vida se intentó el cierre de la derivación sin éxito, ya que el paciente entró en insuficiencia renal con empeoramiento de su ureterohidronefrosis. A su llegada a nuestro centro se realizó cistoscopia que observa un buen calibre uretral en todo su trayecto. En la videourodinámica se observa una capacidad vesical (CV) de 20 ml, con una presión máxima del detrusor (PMD) de 28 cm H₂O y una acomodación de 1,5 ml/cm H₂O, con reflujo vesicoureteral a riñón único izquierdo y al resto ureteral derecho (fig. 1).

El segundo paciente, de 9 años de edad, fue tratado por VUP en la edad neonatal por insuficiencia renal, con imágenes ecográficas de displasia renal izquierda y severa ureterohidronefrosis derecha, realizándose vesicostomía. Ante la mala evolución clínica, ecográfica, analítica y gammagrafía renal con anulación funcional renal izquierda se decidió realizar ureterostomía derecha a los 2 meses de vida. A los 2 años de vida se indicó nefrectomía izquierda, ampliación vesical con uréter izquierdo y cierre de la derivación urinaria, fracasando al mes de la intervención por entrada del paciente en insuficiencia renal no controlable y severa ureterohidronefrosis derecha. En el momento de la valoración presentaba una insuficiencia renal leve, con una hidronefrosis del riñón derecho único grado II-III. En la videourodinámica la CV era de 110 ml, con una PMD de 59 cm H₂O, una acomodación de 3,1 ml/cm H₂O y una presión de pérdida de líquido (PPL) de 49 cm H₂O.

Figura 1 Cistografía miccional previa y posterior al tratamiento con toxina botulínica.

Resultados

En el primer paciente se inyectó toxina botulínica 10 UI/kg en detrusor asociando en el mismo procedimiento tratamiento endoscópico (STING) del reflujo vesicoureteral bilateral. A los dos meses de la intervención se realizó nueva videourodinámica, que observó un aumento de la capacidad vesical hasta 90 cc, con una acomodación del detrusor de 2,6 ml/cm H₂O, no existiendo reflujo al uréter izquierdo ni contracciones no inhibidas. Así, se indicó el cierre de la ureterostomía con colocación de stent reno-vesical tipo doble J que se retiró a las tres semanas sin complicaciones. En el seguimiento posterior a 4 años no encontramos empeoramiento en los hallazgos ecográficos, gammagráficos ni analíticos, permaneciendo actualmente con una creatinina sérica de 0,58 mg/dl. El niño adquirió control del esfínter urinario a los 5 años. Se mantuvo con CVI y profilaxis antibiótica durante 6 meses hasta su retirada, no sufriendo el paciente infecciones de orina. Los estudios urodinámicos realizados periódicamente muestran un buen crecimiento de la capacidad vesical con una mejoría de la acomodación (fig. 1). Al año del cierre el paciente ya presentaba una CV de 183 ml, con una acomodación de 30,9 ml/cm H₂O, una PMD en la fase de llenado de 10 cm H₂O y una presión apertura detrusor (PAD) de 20 cm H₂O, sin reflujo vesicoureteral (fig. 2). Los cambios urodinámicos se mantienen en la actualidad.

El segundo paciente inició pauta de tratamiento con anticolinérgicos y se realizó inyección en detrusor de 300 UI de toxina botulínica-A, logrando un descenso de la PMD a 28 cm H₂O, con mejoría de la acomodación pero sin aumento de la capacidad vesical, por lo que a los 6 meses de reinyectó 300 UI de Botox®. Se inició un programa de cateterismo vesical intermitente (CVI) tres veces/día, obteniendo en cada sondaje 100-150 ml de orina. La videourodinámica de control presentó una gran mejoría de la CV (175 ml), acomodación (27,1 ml/cm H₂O) y PAD (18 cm H₂O), por lo que se decidió realizar el cierre de la ureterostomía. Tras dicho cierre se descendió secuencialmente el número de cateterismos vesicales al no presentar residuo en los sondajes postmiccionales, permaneciendo actualmente tras un año de la intervención seco y con un único cateterismo diario. La función renal se ha mantenido en los valores previos (0,91 mg/dl), así como los hallazgos ecográficos. La urodinámica al año del cierre muestra una CV de 451 ml, una acomodación

de 81,9 ml/cm H₂O, una PMD de 3 cm H₂O y una PAD de 2 cm H₂O (fig. 3).

Discusión

Las derivaciones urinarias siguen siendo uno de los tratamientos de elección en diversos tipos de patologías pese al avance en los últimos años de las técnicas mínimamente invasivas y endourológicas². Infecciones urinarias febriles, y el aumento de los valores séricos de creatinina en un lactante con vejiga neurógena, VUP o reflujo vesicoureteral bilateral severo, son consideradas por muchos autores hoy en día como indicación para realizar una vesicostomía o ureterostomía bilateral que descomprima el sistema urinario alto³. Secundariamente las vejigas así tratadas sufrirán cambios urodinámicos marcados por una menor capacidad vesical respecto a la población general, pese a la mejoría en la distensibilidad que se produce especialmente en los pacientes con vejiga neurógena o VUP⁵.

Existen varios estudios que analizan la reversibilidad de estos cambios tras el cierre de la derivación urinaria^{1-3,6}. Entre un 90% de los pacientes mostrará un rápido aumento de la capacidad vesical, con una mejoría de la distensibilidad y de la presión de apertura del detrusor que nos permitirá mantener unas presiones en el sistema urinario alto aceptables^{1,3}. Este porcentaje rondará el 100% cuando la derivación se realice por un reflujo vesicoureteral de alto grado⁶. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los que sus vejigas no responderán adecuadamente al cierre, con malas acomodaciones y alta presión de apertura del detrusor, produciendo un daño a nivel renal que nos obligará a asociar otros tratamientos o incluso a reabrir la derivación urinaria, como en los dos casos que presentamos. Esto es especialmente frecuente en los pacientes con vejiga neurógena y VUP, llegando casi hasta el 25% el porcentaje de fracaso^{1,3,7}. Además, nuestros pacientes presentaban una derivación urinaria alta (ureterostomía) que fue necesario realizar al no evolucionar de forma adecuada a la vesicostomía, lo cual nos induce a pensar que sus alteraciones urodinámicas eran más severas.

Actualmente, no pensamos que las derivaciones urinarias den una calidad de vida adecuada a niños o adolescentes, aunque sí lo hayan permitido en edades más tempranas de la vida. Por ello, los pacientes y sus familias acuden a nos-

Figura 2 Estudio urodinámico (fase de llenado) del caso 1: previa al tratamiento, tras la inyección de toxina botulínica (TBX-A) y 6 meses después del cierre de la ureterostomía (1 año post TBX-A).

otros en busca de soluciones. La continencia urinaria es para ellos una necesidad, sintiendo que sin ella no pueden sentirse semejantes a sus compañeros de escuela o de juegos; por ello, también es para nosotros un objetivo. Aunque estas soluciones no deben hipotecar la función urinaria del paciente, los fracasos anteriores no deben ser obstáculo para que propongamos a nuestros pacientes nuevas opciones. En nuestros casos ambos niños eran monorrenos, por lo cual una mala evolución tras el cierre de la ureterostomía era rápidamente reflejada por su entrada en insuficiencia renal (monitorizada por los valores de creatinina en sangre), con el riesgo de no ser reversible. Sin embargo, ambas familias demandaban soluciones para lograr la continencia y la desaparición de la ureterostomía. Las alternativas terapéuticas hasta la actualidad se basaban en el uso de anticolinérgicos y el cateterismo vesical intermitente, recurriendo a la ampliación vesical para aquellos en los que estas medidas no eran suficientes. La aparición de la TB nos abre un nuevo arsenal de tratamiento que nos puede permitir evitar las enterocistoplastias y sus complicaciones a medio y largo plazo⁸.

No hemos encontrado en la literatura referencias al uso de la TB como tratamiento de rescate en los fracasos de los cierres de derivaciones urinarias altas. En cambio, sí que es utilizada desde hace unos años para el tratamiento de la vejiga neurógena, en la que induce la relajación del detrusor por interacción a nivel presináptico de la innervación colinérgica, y presenta potenciales efectos en los receptores del urotelio⁹. En nuestros casos las dosis utilizadas, así como los lugares de punción y la disolución empleada, son las mismas que se utilizan en la vejiga neurógena, 10 UI/kg hasta un máximo de 300 UI¹⁰.

La TB A ha sido utilizada en muchos campos de la medicina desde hace años, por lo que al igual que otros grupos consideramos que es un tratamiento seguro^{11,12}. Los efectos secundarios son leves y poco frecuentes, aunque sí que está descrita la producción de anticuerpos contra la toxina. Esta es más importante en los casos de pacientes no respondedores, pudiendo encontrarse entre las posibles causas de la no respuesta. Sin embargo, parece que la actual preparación de Botox® minimiza la respuesta inmune del organismo respecto a la original¹².

Figura 3 Videourodinámica del caso 2: previa al tratamiento con toxina botulínica y 6 meses después del cierre de la ureterostomía (1 año post TBX-A).

El cierre de las derivaciones urinarias tiene un porcentaje de fracasos, especialmente en pacientes con patología vesical e infravesical severa, que nos obligan a asociar otras técnicas más agresivas si queremos la «desderivación» y mejorar así su calidad de vida. Por ello, pensamos que la TB podría ofrecernos una alternativa fácil, segura, fiable y poco agresiva para el tratamiento vesical de estos casos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jayanthi VR, McLorie GA, Khoury AE, Churchill BM. The effect of temporary cutaneous diversion on ultimate bladder function. *J Urol.* 1995;154:889–92.
- Podestá ML, Ruarte A, Gargiulo C, Medel R, Castera R. Urodynamic findings in boys with posterior urethral valves after treatment with primary valve ablation or vesicostomy and delayed ablation. *J Urol.* 2000;164:139–44.
- Vastyán AM, Pinter AB, Farkas A, Vajda P, Somogyi R, Juhász Z. Cutaneous vesicostomy revisited-the second 15 years. *Eur J Pediatr Surg.* 2005;15:170–4.
- Dmochowski R, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int.* 2007;99:247–62.
- Ghanem MA, Nijman RJ. Long-term followup of bilateral high (sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function. *J Urol.* 2005;173:1721–4.
- Podestá ML, Ruarte A, Herrera M, Medel R, Castera R. Bladder functional outcome after delayed vesicostomy closure and antireflux surgery in young infants with 'primary' vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 2001;87:473–9.
- Puri A, Grover VP, Agarwala S, Mitra DK, Bhatnagar V. Initial surgical treatment as a determinant of bladder dysfunction in posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:438–43.
- Kurzrock EA. Pediatric enterocystoplasty: long-term complications and controversies. *World J Urol.* 2009;27:69–73.
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol.* 2005;174:977–82.
- Chavarria J, Conejero J, García L, Conejero A, Ramírez L, Sarrias L. Review of the use of botulinum toxin in urology. *Arch Esp Urol.* 2002;55:167–76.
- Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedeke B, Pycha A, Lusuardi L, et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):845–8.
- Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord.* 2005;20:592–7.