

INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN DISFUNCIÓN VESICAL NEUROGÉNICA Y NO NEUROGÉNICA.

Sergio Guzmán, Patrick Honeck, Joachim Weiss, Jazmin Katrin Badawi, Peter Alken y Stephan Bross.

Departamento de Urología, Universitätsklinikum Mannheim. Alemania.

Resumen.- *OBJETIVO:* La Toxina Botulínica A (TB A) ha ganado popularidad entre los urólogos para el tratamiento de las disfunciones del detrusor. El propósito de este artículo es revisar nuestra experiencia con este tratamiento.

MÉTODOS: Desde el año 2001 hemos tratado 28 pacientes con TB A. Se ha inyectado bajo visión cistoscópica en la pared vesical. Se analiza la indicación del tratamiento, con la información clínica y urodinámica pre y post tratamiento.

RESULTADOS: Se han tratado 28 pacientes. 71% con vejiga neurogénica hiperrefléxica, 18% con vejiga ines-

table idiopática y 11% con otras patologías. No se observaron complicaciones directas por el uso de la toxina. Vejiga neurogénica hiperrefléxica (n:20): La capacidad vesical preoperatoria promedio fue 220cc, la que mejoró post-tratamiento a 430cc. Las contracciones no inhibidas desaparecieron. Todos los pacientes, excepto una paciente con esclerosis múltiple, que orinaba en forma espontánea, requirieron autocateterismo post-inyección, todos se hicieron continentes. El promedio de los intervalos entre inyección fue de 8,6 meses. Vejiga inestable idiopática (n:5) : Se usó una dosis menor, con un promedio de 100 U. Las contracciones no inhibidas desaparecieron y todos pudieron mantener micción espontánea con residuos postmiccionales menores de 50 ml. Ningún paciente requirió de autocateterismo. La capacidad vesical mejoró desde 128 ml a 370ml. El promedio de micciones por día bajó de 16 a 7 veces. Otras patologías (n:3): En estos pacientes los resultados fueron pobres. No hubo cambios en los estudios de función vesical ni en la frecuencia miccional promedio (15 veces por día). Estos pacientes requirieron de cirugía de ampliación vesical en 2 casos y de una derivación continente en 1 caso.

DISCUSIÓN: TB A tiene un papel en el tratamiento de la Vejiga Hiperrefléxica Neurogénica, disminuyendo la incontinencia y mejorando la capacidad vesical. En Vejiga Inestable Idiopática sin cambios anatómicos sus resultados son prometedores, pero el número limitado de pacientes no permite una conclusión definitiva. En otras patologías vesicales con cambios anatómicos claros, sus resultados son malos y su uso no debiera ser recomendado de rutina.

Correspondencia

Urologische Abteilung
Uniklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68135 Mannheim (Alemania).
sergio.guzman@uni.ma.uni-heidelberg.de
sguzman@med.puc.cl

Trabajo recibido: 24 de enero 2005

Palabras clave: *Toxina botulínica. Vejiga neurogénica. Incontinencia urinaria.*

Summary.- *OBJECTIVES: Botulinum toxin A (BT A) has gained popularity among urologists in the treatment of detrusor muscle dysfunctions. The aim of this article is to review our experience with this therapy.*

METHODS: From 2001 we used BT A in 28 patients. It was injected in the bladder wall under cystoscopic vision. We analyze the indication of treatment, clinical data and urodynamics before and after treatment.

RESULTS: We treated 28 patients. 71 percent had neurogenic hyperreflexic bladder, 18% idiopathic unstable bladder and 11% other diseases. No direct complications were observed. Neurogenic hyperreflexic bladder (n = 20): Mean preoperative bladder capacity was 220 cc, improving to 430 cc after treatment. Non inhibited contractions disappeared. All patients except one with multiple sclerosis, who had spontaneous voiding, required self catheterization after injection. Average time interval between injections was 8.6 months. Idiopathic unstable bladder (n = 5): a lower dose was used, with an average of 100 U. Non inhibited contractions disappeared and all patients were able to maintain spontaneous voiding with post void residuals under 50 ml. No patients required self catheterization. Bladder capacity improved from 128 ml to 370 ml. Average number of voidings per day diminished from 16 to 7 times. Other diseases (n = 3): results were poor in these patients. There were no changes in either bladder function studies or average voiding frequency (15 times per day). These patients required surgery for bladder augmentation in 2 cases and continent diversion in 1 case.

CONCLUSIONS: BT A has a role in the treatment of neurogenic hyperreflexic bladder diminishing incontinence and improving bladder capacity. In cases of idiopathic unstable bladder without anatomical changes its results are promising, but a limited number of patients does not allow a definitive conclusion. In other bladder diseases with anatomical changes results are poor and its use should not be routinely recommended.

Keywords: *Botulinum toxins. Bladder neurogenic. Urinary incontinence. Drug therapy.*

INTRODUCCIÓN

Desde hace algunas décadas una de las más temidas toxinas conocidas por el hombre, la toxina botulínica, ha adquirido notoriedad, tanto por su potencial uso bélico como, y por sobre todo, por su uso cada vez más frecuente en la medicina.

La toxina botulínica, cuyo efecto es bloquear la liberación presináptica de Acetilcolina en la placa motora, tiene varios subtipos inmunológicamente caracterizables (A,B,C,D,E,F,G), pero es el Subtipo A el que tiene mayor importancia clínica. Se comercializa hoy como Botox (Alergan Inc., USA) y Dysport (Ipsen, Reino Unido)

En la urología la Toxina Botulínica A (TB A) se conoce desde fines de la década del sesenta, luego de la descripción de la presencia de botulismo en vejigas de rata, por Carpenter. El uso terapéutico comienza a fines de los ochenta con su inyección en pacientes con disinerxia Detrusor-Esfinteriana.

Sólo recientemente se ha usado para inyección directa del detrusor con la intención de tratar la hiperreflexia, siendo la experiencia más grande publicada la de Reitz y colaboradores, que en una evaluación multiinstitucional de 200 pacientes tratados con este método se confirmó su seguridad y su efectividad en el manejo de la vejiga neurogénica.

En nuestro departamento se ha utilizado como inyecciones del detrusor desde el año 2001, primero en forma muy selectiva, pero se ha convertido en un tratamiento estándar desde el año 2003. El propósito de este artículo es revisar nuestra experiencia con este tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde el año 2001 hemos tratado 28 pacientes con inyección en el detrusor de TB A, utilizando como preparado más frecuente Botox (en dosis de 100 a 300U) o en algunas ocasiones Dysport (1000U), dos variedades comerciales de la droga.

El procedimiento ha sido como sigue: Paciente hospitalizado, luego de un consentimiento informado en el que se explican detalladamente los riesgos y los

beneficios, se prepara la TB A, diluyendo cada envase de 100 unidades en 10 ml de NaCl, de manera que se obtiene una concentración de 10 U/ml. Después se inyectada la TB A bajo visión cistoscópica en 10 a 30 lugares diferentes en la pared vesical, en la profundidad de la capa muscular, evitando el trígono, cada punto de inyección recibe 1 ml de solución. El procedimiento se ha realizado bajo anestesia o en ocasiones sin anestesia, pero con asistencia del médico anestesista y monitorización estricta del paciente.

La indicación de tratamiento fue Vejiga Neurogénica Hiperrefléctica en 71%(n:20 pacientes, edad promedio 36 años, 5 sexo femenino/ 15 sexo masculino), Vejiga Inestable Idiopática en 18% (n:5 pacientes, edad promedio 60 años, 4 sexo femenino/ 1 sexo masculino) y 11% (n:3 pacientes, edad promedio 66 años, todas de sexo femenino) fueron tratados por incontinencia con urgencia en relación con otras patologías vesicales : Antecedentes de Radioterapia, TBC o múltiples cirugías vesicales previas con Síndrome de "urgencia-dolor pelviano" residual.

Se analiza la indicación del tratamiento, con la información clínica y urodinámica pre y post tratamiento. En la evaluación de la capacidad vesical máxima se eligió el máximo volumen registrado o por cistometría o por la evaluación de la cartilla miccional.

RESULTADOS

• Vejiga Neurogénica Hiperrefléctica (n:20 pacientes):

En este grupo conformado principalmente por pacientes con historia de lesión vertebral, la dosis promedio de TB A fue Botox 300 U.

El promedio de la capacidad vesical máxima preoperatoria fue 220cc (80-400), ésta mejoró post-tratamiento a 430cc (250-500). En todos los pacientes las contracciones no inhibidas desaparecieron después del tratamiento.

Todos los pacientes, excepto una paciente con esclerosis múltiple, que en el preoperatorio orinaba en forma espontánea, requirieron de Aurocateterismo limpio post-inyección, pero todos se hicieron continentes, asegurando el autocateterismo y/o micciones programadas 6 veces por día. Hasta este estudio los

pacientes han recibido entre 1 y 5 inyecciones. El promedio de los intervalos entre inyección fue de 8,6 meses.

• Vejiga inestable idiopática (n:5) :

Debido a la diferente etiología y calidad de la patología en estos pacientes se decidió de antemano el uso de una dosis menor del medicamento, Botox 100 U. Todos los pacientes habían recibido anticolinérgicos con resultados insatisfactorios.

La capacidad vesical promedio mejoró desde 128 ml a 370ml. Con esto se logró que las contracciones no inhibidas desaparecieran en todos los pacientes. El promedio de micciones por día bajó desde 16 a 7 veces. Además todos pudieron mantener micción espontánea con residuos postmiccionales menores de 50 ml. Por lo que ningún paciente requirió de autocateterismo después del procedimiento.

• Otras patologías (n:3):

Estos tres pacientes son casos especiales que vale la pena aclarar, en ellos el fenómeno clínico central fue la polaquiuria con incontinencia, pero con claros antecedentes de un cuadro "anatómico" vesical que explicara la reducción de capacidad vesical. Así es que en un caso existía el antecedentes de radioterapia pelviana por ca cervicouterino, en otro el antecedente de TBC renal, aunque una cistitis TBC no fue clara en la histología y en el 3er caso el paciente tenía un larga historia de múltiples cirugías vesicales previas con síndrome de "urgencia-dolor pelviano" residual que la invalidaba.

En estos 3 pacientes los resultados fueron pobres. No hubo cambios en los estudios de función vesical (capacidad máxima promedio de 120 cc) y frecuencia miccional promedio de 15 veces por día.

Estos pacientes requirieron de cirugía de aumentación vesical en 2 casos y de una derivación continente en 1 caso.

COMPLICACIONES

En esta serie no observamos complicaciones directas atribuibles a TB A.

Observamos en 3 pacientes (11%) discreta hematuria autolimitada y en un caso (3,5%) fue necesaria la re-hospitalización de un paciente debido a una infección urinaria baja, atribuible al procedimiento.

DISCUSIÓN

Nuestra experiencia, aunque limitada en número, nos señala que la inyección de TB A en el detrusor es una nueva modalidad, segura y efectiva para manejar la vejiga hiperactiva, sea ésta de origen neurogénico o idiopático.

Método de inyección: La inyección de la droga se realiza por vía cistoscópica, bajo visión directa, seleccionando entre 10 y 40 puntos de inyección en la pared vesical. Se evitan los vasos sanguíneos y se prefieren las trabéculas, con la idea de evitar la hemorragia y de depositar la TB A en la profundidad del músculo Detrusor. Nosotros hemos preferido como concepto no inyectar el trigono ni en la cercanía de los Orificios Ureterales como una manera de prevenir el reflujo postoperatorio, pero existen grupos que lo hacen rutinariamente sin problemas descritos.

Dosis: En relación a la dosis de la TB A, ésta es difícil de definir y se ha resuelto por la vía más práctica: Botox viene en envases de 100 U, y por lo tanto la dosis suele ser uno, dos o más frecuentemente 3 envases. La dosis letal en primates es de 40 U/kilo, lo que extrapolado en humanos es cercano a las 3000 U, lo que para el uso urológico significa un rango de seguridad importante.

En vejiga neurogénica, donde la intención del tratamiento es el conseguir una vejiga atónica que el paciente debe vaciar por cateterismo el uso de 300 U es suficiente y hay autores, como Schurch y colaboradores, que han relacionado la falla de tratamiento con el uso de sólo 200 U Botox.

En casos de vejiga inestable idiopática, esta pregunta es más difícil de aclarar, porque la literatura es muy escasa. En concepto uno desea lograr un paciente que mantenga su micción espontánea y efectiva, al mismo tiempo evitando las contracciones no inhibidas y la consiguiente incontinencia. En nuestra experiencia esto fue muy bien logrado con el uso de Botox 100 U. Recientemente el grupo de Duke University publicó el uso de una dosis de Botox 150 U también con resultados similares.

Cambios Anatómicos: La información que existe es limitada, en el único trabajo con biopsias vesicales en relación con la inyección de TB A, Haferkamp no

encontró cambios en la estructura de los fascículos musculares, o el espacio intercelular o número y tipo de uniones intracelulares en el detrusor.

Nuestra experiencia con pacientes con anatomía alterada previo a la inyección, secundario a radioterapia o a TBC, y en los que no observamos ninguna mejoría clínica ni menos anatómica luego de la inyección de TB A, es concordante también en este punto.

Respecto al resultado clínico: En vejiga neurogénica hiperrefléctica hoy en día es claro que el uso de TB A es efectivo, el trabajo de Reitz y colaboradores, analizando 200 pacientes con lesión medular tratados en distintas instituciones con este método, demostró que la capacidad vesical aumenta significativamente con una disminución de las presiones miccionales, asimismo no se encontraron complicaciones relacionadas a la toxina. Nuestra propia experiencia y la de otros grupos lo confirman.

Un punto de interés especial son los pacientes con Vejiga Inestable idiopática. El uso de TB A puede ser una alternativa incluso en términos de costo/beneficio respecto del uso de anticolinérgicos. En nuestra experiencia con cinco pacientes, los resultados han sido sobresalientes. Lo mismo ha ocurrido con otras, escasas publicaciones (7), por lo que creemos que esta es una interesante línea de trabajo para el futuro, pero mientras tanto debemos esperar un mayor número de pacientes para afirmar la evidencia.

CONCLUSIÓN

La toxina botulínica tipo A claramente tiene un papel en el tratamiento de la vejiga hiperrefléctica de origen neurogénico, disminuyendo la incontinencia y mejorando la capacidad vesical promedio.

En Vejiga Inestable Idiopática sin cambios anatómicos sus resultados son prometedores, pero el número limitado de pacientes no permite una conclusión definitiva.

En otras patologías vesicales con cambios anatómicos claros como son la radioterapia previa o la cistitis TBC, sus resultados son malos y su uso no debiera ser recomendado de rutina.

**BIBLIOGRAFIA y LECTURAS
RECOMENDADAS (*lectura de interés y
lectura fundamental)

1. CARPENTER, F.G.: "Motor responses of the urinary bladder and skeletal muscle in botulinum intoxicated rats". *J. Physiol.*, 188: 1, 1967.
2. DYKSTRA, D.D.; SIDI, A.A.; SCOTT, A.B. y cols.: "Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients". *J. Urol.*, 139: 919, 1988.
3. SCHURCH, B.; HAURI, D.; RODIC, B. y cols.: "Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients". *J. Urol.*, 155: 1023, 1996.
- **4. REITZ, A.; STOHRER, M.; KRAMER, G. y cols.: "European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity". *Eur. Urol.*, 45: 510, 2004.
5. SMITH, C.P.; CHANCELLOR, M.B.: "Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction". *J. Urol.*, 171: 2128, 2004.
6. SCHURCH, B.; STOHRER, M.; KRAMER, G. y cols.: "Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results". *J. Urol.*, 164: 692, 2000.
7. FLYNN, M.K.; WEBSTER, G.D.; AMUNDSEN, C.L.: "The effect of botulinum-a toxin on patients with severe urge urinary incontinence". *J. Urol.*, 172: 2316, 2004.
8. HAFERKAMP, A.; SCHURCH, B.; REITZ, A. y cols.: "Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder". *Eur. Urol.*, 46: 784, 2004.
9. RAPP, D.E.; LUCIONI, A.; KATZ, E.E. y cols.: "Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience". *Urology*, 63: 1071, 2004.
10. KUO, H.C.: "Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents". *Urology*, 63: 868, 2004.
11. SMITH, C.P.; SOMOGYI, G.T.; CHANCELLOR, M.B. y cols.: "A case for botulinum toxin-a in idiopathic bladder overactivity". *Curr. Urol. Rep.*, 5: 432, 2004.