

USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR. SITUACIÓN ACTUAL

Altat Mangera¹ y Christopher R Chapple².

¹Servicio de Investigación Urológica. Sheffield Teaching Hospitals. Royal Hallamshire Hospital Sheffield. UK.

²Sheffield Hallam University. Cirugía Urológica. Royal Hallamshire Hospital. Sheffield. UK.

Resumen.- El papel de la toxina botulínica en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), ha aumentado enormemente en los últimos años. La lista de indicaciones crece hasta incluir condiciones que van desde la obstrucción por disinergia vesico-esfinteriana, hiperactividad neurogénica e idiopática del detrusor, síndrome de vejiga dolorosa y los STUI consiguiendo a la obstrucción del flujo urinario. Este tratamiento es mínimamente invasivo, presenta una notable eficacia y sus efectos tienen una duración de hasta un año. Revisamos la evidencia más reciente tanto en ciencia bási-

ca como clínica para tratar algunas de las cuestiones fundamentales que atañen a esta modalidad de tratamiento. Existen abundantes pruebas que respaldan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de este tratamiento. Sin embargo, está claro que todavía hace falta mucho trabajo para comprender el/los mecanismo(s) de la acción de la toxina y deben llevarse a cabo ensayos aleatorizados y controlados con placebo más sólidos para responder a las muchas preguntas aún pendientes sobre este novedoso tratamiento. No obstante, esta modalidad terapéutica tiene una eficacia notable y efectos secundarios mínimos y por lo tanto será una futura opción de tratamiento clave para un amplio espectro de indicaciones.

Palabras clave: Toxina botulínica. Hiperactividad del detrusor. Urgencia. Disfunción neurogénica vesical. Disfunción vesical idiopática. Próstata.

Summary.- The role of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders has vastly expanded in the last few years. The indications list growing to include conditions ranging from detrusor sphincter dyssynergia, neurogenic and idiopathic detrusor overactivity, painful bladder syndrome and lower urinary tract symptoms consequent upon bladder outflow obstruction. This treatment is minimally invasive, shows a remarkable efficacy and has effects lasting up to one year. We review the latest evidence both basic science and clinical to address some of the key questions regarding this treatment modality. There is an abundance of evidence supporting the efficacy, safety and tolerability of this treatment. However, It is clear that much work is still required to understand the mechanism(s) of action of the toxin and more robust placebo controlled randomised trials need to be undertaken to answer the many remaining ques-



CORRESPONDENCIA

Altat Mangera
Servicio de Investigación Urológica
Sheffield Teaching Hospitals
Sheffield UK.

mangeraaltat@hotmail.com

Aceptado para publicar: 27 de diciembre 2009.

tions concerning this novel treatment. Nevertheless this treatment modality has remarkable efficacy and minimal side effects and thus will be a key future treatment option for a wide range of indications.

Keywords: *Botulinum toxin. Detrusor overactivity. Urgency. Neurogenic bladder dysfunction. Idiopathic bladder dysfunction. Prostate.*

INTRODUCCIÓN

Producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, las toxinas botulínicas se encuentran entre las neurotoxinas más potentes conocidas por el hombre. Se sabe desde hace algunos que la neurotoxina disminuye la liberación de acetilcolina (ACh) de las membranas presinápticas, bloqueando así la transmisión de impulsos dondequiera que la acetilcolina sea el neurotransmisor. Kerner concibió por primera vez el posible papel terapéutico de la toxina botulínica. Fue utilizado por primera vez para tratar afecciones de hipertonia en la musculatura estriada. El primer uso en humanos, en 1980, fue para el tratamiento del estrabismo y, posteriormente, la FDA ha aprobado su uso para enfermedades tales como estrabismo, blefaroespasma y espasmo hemifacial en pacientes mayores de 12 años de edad. Sus indicaciones se han ampliado desde entonces y ha sido utilizado con éxito en muchas afecciones caracterizadas por espasticidad muscular.

En 1996, Schurch publicó por primera vez el uso de la toxina-A botulínica (BTX-A), inyectada en el esfínter urinario externo, para tratar la disineria detrusor esfínter (DSD) en pacientes con lesión de la médula espinal (1). A continuación se utilizó para tratar la hiperactividad neurogénica del detrusor (OND) en inyecciones locales de BTX-A (2). Se ha descrito, en la literatura, una eficacia cercana al 100% con más de 600 pacientes tratados por OND y otros 200 con hiperactividad idiopática del detrusor (IDO). La mayoría de grupos informan de mejorías en la calidad de vida y en los síntomas de urgencia, frecuencia e incontinencia con mejoras concomitantes en los parámetros urodinámicos. En esta revisión repasamos el mecanismo postulado de acción y los datos publicados en relación con la eficacia en los distintos trastornos del tracto urinario inferior.

Justificación de la toxina botulínica sobre la base de experiencias pasadas

La introducción de la toxina botulínica (BTX) en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor se

basaba en la suposición de que bloquearía la transmisión de los nervios eferentes, disminuyendo así las contracciones involuntarias donde el mecanismo de acción en los trastornos del almacenamiento de la vejiga es desconocido. Es poco probable que esté actuando principalmente a través de la vía aferente. La toxina se inyecta en ambas capas, la capa sub-urotelial y el músculo detrusor. Se supone que causa una parálisis del músculo detrusor y así, suprimir la hiperactividad del mismo. Sin embargo, es poco probable que esto represente el problema completo. El exceso de actividad asociada con OAB, pero ¿cómo podría este mecanismo explicar la eficacia alcanzada en el tratamiento del síndrome de vejiga dolorosa o cistitis intersticial (PBS/IC) en los que la fisiopatología es poco probable que implique hiperactividad del detrusor?. Por otra parte, no explica la mejoría de la urgencia miccional, a menos que la urgencia se postule como consecuencia de la hiperactividad del detrusor impulsando la orina en la uretra proximal estimulando así las fibras aferentes de la uretra. A continuación se discuten los mecanismos de acción, incluyendo las teorías actuales para explicar sus efectos.

Mecanismo de acción

Existen 7 serotipos de toxina; de BTX-A a BTX-G, siendo la más utilizada la BTX-A (toxina botulínica A). Sin embargo, recientemente se ha permitido el uso de la BTX-B debido a algunos informes de la eficacia en casos resistentes a la BTX-A. Los otros serotipos conocidos no están actualmente autorizados para su uso clínico. La neurotoxina causa un bloqueo neuromuscular altamente específico de la liberación de ACh vesical en los terminales nerviosos somáticos y autónomos pre-sinápticos (3). La BTX es una proteína que consiste en una cadena ligera (50 kDa) y una cadena pesada (100 kDa) unidos por un puente disulfuro lábil.

La cadena pesada se une a los gangliósidos complejos localizados en las terminaciones nerviosas presinápticas en la unión neuromuscular e intervienen en la internalización de la cadena ligera, el componente neurotóxico. Se cree, entonces, que la cadena ligera entra en acción rompiendo las proteínas SNARE SNAP-25, VAMP y sintaxina que causa la inhibición de la SNARE vesicular dependiente de la liberación de ACh de la terminal presináptica de las placas del extremo del motor (3). Esto impide la liberación de ACh vesical causando una parálisis flácida sostenida del músculo inervado. Es altamente selectivo y esto proporciona la base para su potencia. Los efectos clínicos aparecen 24-72 horas después de la inyección, siendo desconocida la razón de este retraso (4).

Varias toxinas bloquean diferentes partes del complejo SNARE con la BTX-A actuando contra la SNAP-25 y la B-BTX contra VAMP (3). Los complejos SNARE defectuosos tienen una vida prolongada dentro del terminal nervioso, lo que podría explicar la acción sostenida. Esta acción no es permanente ya que no se produce la muerte neuronal y las toxinas son eventualmente inactivadas y eliminadas. Las evaluaciones histológicas muestran las terminaciones nerviosas degeneradas intoxicadas y se piensa que vuelven a brotar los axones que conducen a nuevos contactos sinápticos formando nuevas sinapsis funcionales, lo que, presumiblemente, puede explicar el retorno de la función muscular, que se produce después de varios meses (3). Los brotes innecesarios son eliminados gradualmente.

Por otra parte, la inyección local conduce a la flacidez focal, pero debido a su especificidad tisular tiene poco efecto sistémico y, por tanto, se han publicado escasos efectos secundarios. De hecho, no se han comunicado fallecimientos, incluso con la más potente de las sustancias. El efecto de la toxina dura varios meses y la administración repetida ha demostrado tener una eficacia reproducible. Sin embargo, se ha observado en un pequeño número de pacientes que, después de repetidas dosis, han desarrollado una respuesta inmunitaria formando anticuerpos que neutralizan su efecto.

Los nuevos conceptos sobre la acción de la BTX incluyen la liberación de neurotransmisores, como el ATP (5), Ach y la sustancia P desde el urotelio. Aunque se pensó que el urotelio era una estructura inerte, es en realidad que se trata de un órgano complejo, que participa directamente en la capacidad de almacenamiento vesical (6). Se ha demostrado que el ATP es liberado tras la distensión vesical, estimulando los receptores neuronales purinérgicos de localización sub-urotelial (7). En resumen, el urotelio actúa como intermediario en la transducción a los nervios aferentes autónomos, posiblemente, modulando la señal. Esta transmisión da lugar a sensaciones vesicales, activando, finalmente, el reflejo miccional (6).

Parece evidente la importancia de la inervación aferente tanto en la vejiga hiperactiva (OAB) como en la misma incontinencia urinaria (8). Se han demostrado niveles elevados de ATP en pacientes con urgencia miccional (9), y tras lesión medular (10). Por otra parte, se han encontrado niveles elevados de ATP que inducen hiperactividad del detrusor (DO) (11) y la expresión de receptores purinérgicos ATP activados se regula por aumento en la DO (12).

Es difícil explicar la notable eficacia de la BTX con un simple bloqueo de acetilcolina causando

sólo parálisis del detrusor. Por tanto, esta parálisis ¿causaría un mayor índice de retención urinaria? Curiosamente se ha encontrado que la BTX tiene propiedades analgésicas en trastornos tales como la cistitis intersticial, lo que indica su papel en la alteración de la patología sensorial (13,14). También se ha descubierto que en neuronas hiperactivas, la BTX-A reduce los neurotransmisores patológicamente elevados, incluida el ATP en el urotelio (15). También el tratamiento con BTX lleva a una disminución en el número de neuronas aferentes sub-uroteliales expresando receptores purinérgicos (16), en particular los receptores P2X3 y TRPV1 (10,17). Además la BTX disminuye el factor de crecimiento nervioso que puede dar lugar a una reducción de hiperexcitabilidad de la fibra-C aferente y por lo tanto una disminución de la DO (18). En conclusión, clínicamente puede significar que la hiperactividad autonómica que sucede en la hiperactividad del detrusor puede ser susceptible al bloqueo por BTX, sin embargo, la menor frecuencia normal parasimpática del detrusor no se ve afectada permitiendo la micción normal (16).

Papel en el manejo de:

Disinergia Detrusor Esfínter (DSD)

Dykstra et al. (19) y Schürch et al. (20) utilizaron por primera vez la BTX-A para el tratamiento de DSD en pacientes con lesiones medulares. Se describió un efecto paralizante que afectaba al esfínter uretral externo, ya sea por inyección transuretral o transperineal. El estudio de estos últimos les llevó a concluir una mejoría en 21 de los 24 pacientes con efecto duradero de entre 3 a 9 meses. En el primer estudio, el perfil de presión uretral se redujo, y la electromiografía mostró signos de denervación del esfínter y los volúmenes de residuo (PVR) se redujeron en un promedio de 146 mls. Además de esto, hubo una disminución de la disreflexia autónoma en algunos pacientes.

Más tarde Petit et al., (21) se hicieron eco, utilizando 150 U de Dysport, el efecto terapéutico (de la dosis baja) con una duración de 2 a 3 meses. Posteriormente, Kou et al., describieron haber usado Botox en 29 pacientes con resultado de su mejoría de la DSD en el 80% de los pacientes durante 4 meses (22). De Seze et al., compararon 100 U de Botox contra lidocaína al 0,5% inyectada en el esfínter uretral a través de un abordaje transperineal y encontraron que solamente los pacientes del primer grupo tuvieron una significativa reducción en la PVR y la presión máxima del detrusor (23). Kou informó, recientemente, y después de investigar la calidad de vida del paciente (QOL) y las evaluaciones urodinámicas

micas de resultados contradictorios de satisfacción en los pacientes con DSD (24). El estudio informó que el 60% de los pacientes estaban satisfechos con el resultado y el resto de insatisfacción fue debido a la incontinencia resultante. Lo anterior indica que se requiere una cuidadosa selección de los pacientes.

Las indicaciones para la BTX se han ampliado para incluir a pacientes con esfínter uretral espástico y baja actividad del detrusor que deseen orinar mediante maniobra de Valsalva (25,26). Fowler et al., en 6 mujeres con retención idiopática crónica, no encontraron mejoría en los síntomas y 3 de las 6 pacientes desarrollaron incontinencia urinaria de esfuerzo (25). Phelan et al., informaron de mejores resultados en 8 pacientes con un esfínter uretral espástico, mostrando mejoría en el PVR y las presiones de vaciado (26). Kuo et al., inyectaron 50-100 U de Botox en el esfínter externo de 30 pacientes con un esfínter uretral espástico. Se observó una mejoría significativa en el 89% de los pacientes tanto de forma subjetiva como sobre los parámetros urodinámicos (22). Los mejores resultados se observaron en pacientes con baja actividad del detrusor (27). Las tasas generales de incontinencia de esfuerzo fueron del 7%; y el 3% desarrolló incontinencia urinaria nocturna.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor (NDO)

NDO ocurre comúnmente en pacientes con lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple y mielomeningocele, principalmente debido a una interrupción de las vías descendentes que proporcionan la aportación inhibitoria al centro sacro de la micción. Esta pérdida de la inhibición conduce a contracciones involuntarias y, frecuentemente, a incontinencia. Además de esto, la contracción no coordinada del esfínter (DSD) provoca un daño estructural vesical, reflujo vesicoureteral y el consecuente deterioro renal debido a presiones elevada de la vejiga. La auto cateterización intermitente limpia (CISC), ha sido el pilar del tratamiento complementado con los preparados anticolinérgicos. Esto lleva a efectos secundarios autónomos y descarta el uso de una dosis suficiente para mejorar la afección de forma significativa.

En la literatura se han publicado más de 600 pacientes con hiperactividad neurogénica. Se han observado importantes mejorías en los parámetros urodinámicos de capacidad cistométrica máxima y el volumen reflejo (volumen al inicio de la primera contracción hiperrefléxica) aumentando, por tanto, el almacenamiento de la vejiga. Muchos pacientes informan no tener contracciones involuntarias después del tratamiento lo que reduce los síntomas de urgencia y la frecuencia y muchos pacientes han lo-

grado continencia completa (28). Además de esto, muchos pacientes tienen una menor presión máxima del detrusor en la micción, ofreciendo protección al tracto urinario superior. Los beneficios del tratamiento duran entre 3-14 meses y sólo se ha informado de efectos secundarios pasajeros.

En el primer RCT multicentro de 59 pacientes asignados al azar a 200, 300 unidades o placebo, se encontraron, que los episodios de incontinencia se redujeron en un 50% ($p < 0,05$) por término medio. Mejoraron tanto la capacidad cistométrica máxima, como la presión máxima del detrusor y el volumen residual (29). La eficacia del tratamiento se mantuvo durante los 6 meses del estudio. La valoración de la calidad de vida también mejoró ($p < 0,002$). No se mostraron diferencias por las dosis; sin embargo el tamaño de la muestra fue pequeño. Las personas con hiperactividad del detrusor grave parecían obtener mayor beneficio que los que tenían hiperactividad del detrusor menos grave. Aproximadamente el 25% de los pacientes desarrolló una infección del tracto urinario (incluyendo el grupo placebo).

Reitz et al., describieron la recopilación más grande de pacientes con NDO; 231 de 10 centros. Usando 300 U con una técnica preservadora del trígono, hallaron importantes mejorías en la capacidad de la vejiga, el volumen reflejo y presión de la micción. Incluso, muchos pacientes, dejaron de tomar sus prescripciones de anticolinérgicos (30). En este estudio no se observaron efectos secundarios. Desde el punto de vista clínico, el 73% de los pacientes consiguieron continencia completa entre CISC y, a los 9 meses la mayoría todavía experimentaba mejoría urodinámica y clínica importante.

Del Popolo et al., informaron sobre el uso de Dysport en 93 pacientes con NDO refractaria a los anticolinérgicos, utilizando CISC. Encontraron mejoras en los promedios de capacidad vesical y presión máxima del detrusor. La duración media del efecto fue de 1 año. Los pacientes que recibieron 1000U, con sección medular completa, fueron más propensos a desarrollar hipostenia en los músculos suprapelviculares, lo que ocurrió en el 5% de los pacientes.

La otra ventaja importante de las inyecciones de toxina botulínica en pacientes con NDO es la reducción de las infecciones urinarias, pielonefritis, orquitis y prostatitis comúnmente observadas en pacientes con NDO. La razón de esta disminución es más probable que estuviera asociada con una reducción en la presión del detrusor, PVR y el reflujo vesicoureteral y la protección consiguiente de las vías urinarias superiores (31,32). En consecuencia, el análisis reciente en el Reino Unido y Alemania han demos-

trado que la BTX es rentable, aunque el costo en el Reino Unido por inyección de BTX y el seguimiento fue alto (£ 874.62) en pacientes neurogénicos. Esto fue menor que el costo estándar de cuidados para estos pacientes (33). Asimismo, en Alemania, el coste de los tratamientos de ayuda de la incontinencia e infecciones urinarias ha significado una caída en el coste de un 50% (34). Con todos estos beneficios y con pocos efectos secundarios, conseguir la autorización del tratamiento con BTX todavía requiere la realización de sólidos estudios controlados aleatorios, algunos de los cuales están ya en marcha.

NDO Pediátrico

La BTX se ha usado para tratar la NDO en una serie de estudios utilizando 4-12u/Kg de Botox (35-37). Los resultados son comparables a los estudios de adultos, con importantes mejorías en los parámetros urodinámicos, puntuaciones de los síntomas y poco frecuentes efectos secundarios. La duración del efecto fue de 6 meses, lo cual puede deberse a un sesgo hacia una población selectiva con afecciones, como el mielomeningocele, con un sistema nervioso autónomo menos desarrollado.

Hiperactividad idiopática del detrusor

A raíz de la notable eficacia observada con la toxina botulínica en la NDO, una serie de autores ha investigado su uso en pacientes que sufren IDO de difícil tratamiento, cuando todas las otras modalidades de tratamiento no quirúrgico han fallado. Los resultados muestran una eficacia similar y tolerabilidad en la IDO como en la NDO. Radziszewski y Borowski llevaron a cabo el primer ensayo clínico utilizando Dysport en 18 pacientes con IDO y hallaron aumento de la capacidad de la vejiga y recuperación de la continencia, sin ningún efecto secundario (38). Popat et al., compararon BTX-A en los pacientes neurogénicos no aleatorizados (300 unidades, 30 puntos) con pacientes idiopáticos (200 unidades, 20 sitios), la dosis más baja administrada para reducir el riesgo de la necesidad de CISC. Ambos grupos mostraron mejorías en los síntomas y los parámetros urodinámicos, sin diferencias entre los dos grupos (39). Chancellor et al., reportaron eficacia similar entre los 2 grupos con inyecciones implicando al trigono y pacientes no afectados por retención urinaria o reflujo vesico ureteral (40).

Sahai et al., han publicado recientemente un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de solo centro, de pacientes con IDO. Los participantes recibieron 200 unidades de BTX-A o placebo,

a través de un abordaje cistoscópico flexible con preservación del trigono. Se observaron importantes mejorías en las puntuaciones de calidad de vida con beneficios que duraron 6 meses después del estudio (41). No se observó ningún caso de retención urinaria con 100 unidades de BTX y el efecto sobre el residuo post-miccional fue pasajero, sin embargo 2 de 26 mujeres no se vieron afectadas por el tratamiento (42). Del mismo modo Brubaker et al., compararon 200 U. de Botox con placebo. Aproximadamente el 60% de las mujeres que recibieron la BTX-A tuvieron una mejoría significativa en los STUI con una duración media de 373 días. Sin embargo el 43% de las mujeres tuvieron un aumento transitorio de PVR y el 75% de éstas tuvieron infecciones del tracto urinario (43). Schmid et al., inyectaron 100 U. de Botox en 100 pacientes con IDO, más del 80% de los síntomas de incontinencia de los pacientes se resolvieron y la incontinencia temporal fue del 4% (44). En un reciente estudio aleatorio que comparaba la administración de 100 U a 150 U de BTX no se encontraron diferencias en los resultados urodinámicos o en la calidad de vida, lo que sugiere que la dosis más baja puede ser el punto de partida, aumentando a medida que surja la necesidad (45).

En respuesta a la mayor comprensión del urotelio en OAB, Kuo administró inyecciones de BTX sub-uretralmente (46). Aunque este método resultó ser más eficaz que las inyecciones del detrusor, las sensaciones de la vejiga y la eficiencia de la micción se vieron dañadas. El 30% de los pacientes necesitó sondaje y el 75% informó de dificultad miccional. Por lo tanto, lo que se sugiere es que el bloqueo del detrusor fue mayor a través de fibras sensoriales sub-uroteliales que en las uniones neuromusculares o una pequeña parte de la difusión se produce desde el detrusor al sub-urotelio después de la inyección del detrusor.

La BTX también se ha utilizado en pacientes con síntomas refractarios OAB, sin evidencia de la DO en la urodinámica, con mejorías importantes en las puntuaciones de los síntomas, el diario miccional y parámetros urodinámicos (47,48). La disminución de la urgencia puede ser debida a la incidencia en la inervación del detrusor aferente. No se observó aumento de residuos post miccionales o necesidad de CISC, incluso con una dosis de 300 U de BTX, posiblemente debido a que a todos estos pacientes se les inyectó, al mismo tiempo, 50-75 U de toxina botulínica en el esfínter externo. Esto no se ha traducido en mayores tasas de incontinencia urinaria de esfuerzo.

Es cada vez más probable que la BTX desempeñará un papel cada vez más importante en la

gestión de IDO, llenando el vacío entre la infructuosa farmacoterapia y la terapia quirúrgico invasiva. Los estudios iniciales han sido de apoyo, a menudo en pacientes con síntomas de difícil tratamiento. Desafortunadamente siguen existiendo muchas preguntas sin respuesta que deben resolverse antes de la aceptación general de esta modalidad de tratamiento.

IDO Pediátrico

Hoebke et al., describen el uso de toxina botulínica en una población pediátrica con IDO con una tasa de respuesta del 80%, con una importante proporción de pacientes que continuaron con respuesta 12 meses después del tratamiento (49). De los 21 pacientes, 4 tuvieron efectos secundarios como retención transitoria y VUR. Peeren et al., analizaron retrospectivamente pacientes pediátricos tratados con toxina botulínica y encontraron que después de 18 meses el 33% continuaba controlando los síntomas, lo cual es superior a otros subgrupos (50).

Síndrome de vejiga dolorosa / Cistitis intersticial (PBS/IC)

Giannantoni et al., (51) informaron del éxito usando 200 U BTX-A en 12 de los 14 pacientes con PBS/IC en 1 y 3 meses de seguimiento, 2 pacientes presentaron vaciado incompleto de la vejiga. El BTX-A proporcionó importantes mejorías en los parámetros urodinámicos, frecuencia urinaria y dolor en la vejiga. Continuando con esto al año que encontraron, en la marca de 5 meses, que el 26,6% de los pacientes presentaron efectos beneficiosos que duraron 12 meses y en el dolor se había repetido en los 15 pacientes (52). A todos los pacientes del estudio antes citado, se les dio inyecciones intra-trigonales. Smith et al., también informaron del beneficio en 9 de 13 pacientes con PBS/IC suministrándoles BTX 100-200 U en el trigono y el suelo de la vejiga (53). Más recientemente Kuo y Chancellor informaron sobre un ensayo aleatorizado de inyecciones sub-uroteliales de 200 U, 300 U de BTX seguidas por hidrodistensión o solamente hidrodistensión (54). Descubrieron que se produjo mejoría subjetiva en ambos grupos, incluso más en el primer grupo. Los parámetros urodinámicos mejoraron significativamente sólo en el grupo de BTX. Este tratamiento debe ser todavía considerado experimental, dada la falta de evidencia del uso de BTX en PBS/IC.

En los hombres con síndrome de dolor pélvico crónico (prostatitis crónica) la inyección de BTX disminuyó el dolor y mejoró los síntomas miccionales (55). Tres de cada cuatro pacientes se mostraron sa-

tisfechos con el tratamiento y ninguno se quejó de incontinencia urinaria. Esto confirma la teoría de las acciones antinociceptivas de la BTX (56,57).

Botox en la obstrucción prostática

Otra nueva función de la toxina botulínica es el manejo de los STUI derivados de la hiperplasia benigna de la próstata. Ese potencial fue explorado por primera vez en estudios con animales (58), donde se observó que la próstata se atrofiaba después de la inyección. Posteriormente, Maria et al., informaron del mismo resultado en el hombre (59, 60). Las inyecciones intraprostática de 200 U de toxina botulínica se han comparado con una inyección de un volumen equivalente de solución salina en dos grupos al azar, integrada por 15 hombres. Las inyecciones se realizaron por vía perineal con control ecográfico transrectal. No se observaron efectos secundarios por el tratamiento. El índice de puntuación de síntomas de la AUA se redujo a la mitad en el brazo de BTX, pero no en el grupo placebo. Esto fue corroborado por un aumento significativo en el flujo máximo y disminución de PVR. Curiosamente, el tamaño de la próstata y el valor de PSA también se redujeron en un 51% (60). Es difícil explicar este fenómeno por completo sin un estudio anatomopatológico adecuado, pero puede ser debido a la atrofia de la glándula por la acción de la toxina a nivel local o debido al bloqueo de las fibras nerviosas autónomas. Se ha hallado que la inyección de glándulas pequeñas de próstata (<30 ml) puede causar una reducción de 13% (61), mientras que la inyección en próstatas más grandes (> 70 ml) causa una reducción del volumen del 40% (62).

Chaug et al., reportaron mejorías similares en los síntomas subjetivos a partir de una semana y con una duración de hasta 6 meses. Dos de estos pacientes fueron sometidos a biopsia de próstata y se constató que había aumentado la actividad de apoptosis en ambos componentes glandulares y estromales de la próstata (61). Otros autores han observado mejoras en la micción en pacientes con obstrucción prostática que no son demasiado aptos para procedimientos más invasivos. Las mejorías suelen comenzar en una semana (presumiblemente el tiempo necesario para que la próstata se atrofie de forma significativa para que se perciba la mejoría). Las mejorías se observan en Q_{máx} y PVR, también en el volumen prostático y en disminución del PSA y en los pacientes con catéteres a largo plazo puede comenzar la micción espontánea (62). Kuo et al., encontraron, en un promedio de seguimiento de 9 meses, que en ninguno de sus casos con retención urinaria anterior se produjo recurrencia (63). Silva et al., continuaron su estudio de 6 meses descrito anteriormente (62) en 11

pacientes y encontraron que el volumen de la próstata comenzó a recuperarse a partir de los 6 meses para volver a los valores basales a los 18 meses. El PSA, Q_{máx}, IPSS y las puntuaciones de calidad de vida no cambiaron significativamente con respecto a las puntuaciones a los 3 meses (64).

El uso de la toxina botulínica como tratamiento a la obstrucción de origen prostático necesita todavía mucho trabajo tanto científico como clínico con periodos de seguimientos más prolongados. No existe consenso sobre la ruta favorecida; ya sea perineal, uretral o transrectal? Asimismo, la dosis de toxina que se utilizará necesita ser investigada al igual que el número de inyecciones y para qué zonas? Al igual que todas las nuevas aplicaciones se necesitará tiempo para que se puedan encontrar las verdaderas respuestas.

Preparaciones y dosis

BTX-A fue el primer serotipo con licencia para uso clínico bajo el nombre de Botox, sin embargo otra marca de BTX-A llamada Dysport también está disponible pero no se ha usado o estudiado de manera más amplia en el tracto urinario inferior. Aunque estos dos productos son el mismo serotipo, su dosis, la eficacia y perfil de seguridad son lo suficientemente diferentes para que no se consideraran equivalentes genéricos (65). Además, los productos BTX-B tienen licencias para su uso y tienen una diferente eficacia, difusión, duración del efecto, perfil de inmunogenicidad y mecanismo de acción y de nuevo los dos no deben ser considerados clínicamente iguales (66). Se ha informado de que el BTX-B tiene más efectos secundarios. Una unidad (1 U) de BTX-A es aproximadamente igual a 50-100 unidades de BTX-B (67) y entre 3 y 5 unidades de Dysport (4,68,59).

Dysport se ha descrito en 12 pacientes con IDO, a los que se les administró 300 U.

Todos los pacientes tuvieron un retorno de la continencia y mejoría de la capacidad cistométrica máxima y frecuencia sin ningún tipo de efectos secundarios(38).

Del Popolo et al., mostraron un aumento significativo de la capacidad cistométrica máxima de la vejiga, disminución de la presión del detrusor y mejoría subjetiva de la continencia y la calidad de vida con inyecciones repetidas primarias y secundarias.

Además no se encontraron diferencias entre las tres dosis diferentes de Dysport (69).

Truzzi et al., en pacientes con NDO compararon 100 a 300 unidades de Botox. Aunque algunos pacientes se volvieron continentes con sólo 100u, los resultados mejoraron con 300 U (70). Esto plantea la necesidad de identificar aquellos en los que 100 U serían suficientes. Gousse et al., en pacientes con IDO pacientes asignados al azar para recibir de 100 o 150 U de BTX-A, encontraron que la dosis más baja fue igualmente efectivo en cuanto a la frecuencia, volumen de vaciado, calidad de vida y PVR, lo que sugiere que se podrían utilizar dosis más bajas. Sin embargo no se hizo mención de la duración de la acción (71). La cuestión de la dosis requiere un estudio más sólido.

Un par de casos clínicos publicados describen la eficacia continuada de la BTX-B en los casos en que se ha desarrollado resistencia a la BTX-A (59) (72). Las diferentes proteínas objetivo de estas toxinas puede explicar por qué hay eficacia continuada. Sin embargo hay que tener cuidado de los anticuerpos de reacción cruzada que pueden limitar este uso.

Hirst et al., usando 5000 U de BTX-B (Neuro-Bloc) inyectado en 20 sitios, encontraron una buena eficacia, pero la duración de la acción fue de menos de 10 semanas en el 52% de los pacientes y ningún paciente presentó un beneficio mantenidos mayor a 6 meses (73). Sin embargo Dykstra et al., publicaron un estudio de escalada de dosis en 15 pacientes mostrando una correlación significativa entre la dosis y duración del efecto ($p < 0,001$), produciéndose el mayor efecto con dosis superiores a 10 000 U. Se notó un dolor importante en las inyecciones iniciales, sin embargo este mejoró con la dilución de la toxina con lidocaína. En la dosis más alta, de 15 000 U, 2 de cada 3 pacientes notaron malestar general leve y sequedad de boca (74).

Ghei et al., realizaron un ensayo transversal aleatorio utilizando 5000 U de BTX-B. El estudio se realizó a las 6 semanas y se apreció cierta evidencia de mantenimiento de los efectos en el momento en el grupo placebo. Los resultados estadísticamente significativos se mostraron en el volumen de orina, frecuencia y los episodios de incontinencia con el tratamiento, pero dos pacientes desarrollaron retención urinaria aguda y abandonó del estudio y 2 pacientes tuvieron algunos otros efectos secundarios transitorios autónomos, lo que sugiere una cierta absorción sistémica (75).

Administración

Inicialmente, la administración de toxina botulínica se realizó mediante el uso de un cistoscopio

rígido, pero con mejoras en los equipos de inyección de diámetro reducido, se utilizan con mayor frecuencia los cistoscopios flexibles. Esto ha llevado a muchos estudios utilizando sólo un gel anestésico local intra-uretral en lugar de la anestesia general o raquídea utilizados anteriormente. Si se utiliza un cistoscopio rígido la pared anterior de la vejiga está a salvo de tratamiento (76).

La variabilidad en el número y volumen de las inyecciones puede afectar las características de difusión y la eficacia del tratamiento con BTX y la posibilidad de efectos secundarios. Karsenty et al., no encontraron cambios en la eficacia, la seguridad o calidad de vida cuando se comparó 300 U administrados en 30 sitios o en 10 sitios. Esto proporciona una evidencia indirecta de que sucede una actividad de difusión dependientes de la dosis de BTX-A (77), lo que puede permitir inyectar en menos sitios, simplificando así el procedimiento. En nuestra experiencia es efectivo inyectar 0,5 ml conteniendo 10 U.

Hay controversia con respecto a inyectar el trígono. Existe preocupación de que inyectar cerca de los orificios ureterales puede producir reflujo vesicoureteral, especialmente en pacientes susceptibles con NDO. Además, en pacientes no anestesiados, inyectar el trígono, que se sabe que contiene un rico plexo nervioso, puede causar dolor en el momento de la inyección (78). Rapp et al., inyectaron 300 U en la vejiga y el trígono en 35 pacientes de los cuales 7 se quejaron de hematuria, disuria o dolor pélvico, todo resuelto en 3 días (48). No obstante sabiendo que el trígono contiene este rico plexo de fibras adrenérgicas, colinérgicas y no colinérgicas no adrenérgicas puede hacer que sea un sitio principal para la inyección (79). De hecho Zermann et al., inyectaron el trígono y la base de la vejiga y no han publicado complicaciones con una mejoría del 57% en la frecuencia y la capacidad de la vejiga (80). Recientemente Karsenty et al., mostraron la no inducción de reflujo vesicoureteral en pacientes que tuvieron inyección trigonal (81).

Fracaso del tratamiento

Se ha encontrado que los pacientes con elasticidad disminuida de la vejiga grave (<1.8l) no responden al tratamiento (82). A pesar de que la elasticidad mejora en algunos estudios, el tratamiento con BTX puede no superar la mala distensibilidad vesical.

No se conoce el nivel mínimo de distensibilidad aceptable.

Efectos adversos

Los efectos adversos que se han comunicado de la BTX han sido muy pequeños y no se han publicado episodios graves o fallecimientos. Si hay dificultad para la micción después del procedimiento se debe aconsejar a los pacientes sobre la necesidad de realizar cateterismo CISC, si no se hace regularmente. Los pacientes en los que ha surgido dificultad miccional "de novo", ha sido de corta duración. En series más grandes, la tasa de CISC post tratamiento BTX se encuentra entre 0-5% (44,80), aunque se ha informado de índices más altos de hasta el 36% (83) (84). En los pacientes IDO, Schulte-Baukloh et al., informaron de haber inyectado toxina botulínica en el esfínter si los pacientes tenían más de 15 mls PVR. Estos resultados se compararon con un grupo que se le acababa de inyectar en la vejiga. En la comparación de los dos grupos el PVR era claramente superior en el grupo de sólo detrusor ($p < 0,05$), pero se mantuvo sin cambios en el grupo del detrusor y el esfínter, lo que sugiere que la inyección simultánea proporcionará protección contra el desarrollo de un PVR alto y que requiere CISC después del Botox para el IDO. Aunque no fue hallado en este estudio, se podría postular una mayor incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo con esta estrategia(29).

No se ha informado de parálisis muscular generalizada. Sin embargo, hay informes de debilidad transitoria leve, en las extremidades superiores, especialmente en pacientes con lesiones altas de las cervicales, teniendo en cuenta la dosis máxima de 300 U de Botox (85) o de Dysport 1000 U (86).

Debido a la antigenicidad de la BTX un pequeño número de pacientes acumula una respuesta inmunológica con la formación de anticuerpos neutralizantes. Para minimizar el pequeño riesgo de resistencia a la BTX, en la actualidad, la mayoría de los investigadores recomiendan esperar al menos 3 meses entre los tratamientos, evitando el uso de dosis de refuerzo y el uso de la dosis más pequeña que consiga el efecto clínico deseado (59). Se cree que las formulaciones más recientes de Botox utilizadas a partir de 1998 han reducido drásticamente la aparición de resistencia (87).

Reinyección

La acción de la BTX es, anulada de forma natural, por la regeneración neuronal, por lo que se hace necesario repetir las inyecciones. Grosse et al., hallaron que la repetición de inyecciones de Botox 300 U ó Dysport 750 U fueron tan efectivas como la primera inyección, con pacientes que recibieron has-

ta 7 inyecciones. El intervalo entre los tratamientos siguió siendo el mismo. No se encontró resistencia a los medicamentos (68). Esto fue hallado por Kar-senty et al., en 17 pacientes neurogénicos a los que se administró un promedio de 5,4 inyecciones. Las re-inyecciones fueron tan eficaces como la primera inyección y no tuvieron un efecto sobre las elasticidad o efectos secundarios (88). En ambos estudios, no se produjo la tolerancia que cabría esperar debido al aumento de la inervación patológica después de la re-inyección. Durante un período de 6 años, Del Po-polo et al., inyectaron a 49 pacientes con al menos 5 inyecciones de Dysport y no encontraron ningún cambio ni subjetiva ni objetivamente en la eficacia de las inyecciones repetidas (69). Giannantoni et al., reiteraron recientemente estos hallazgos (31).

Existía la preocupación de que las inyecciones repetidas podrían causar atrofia del detrusor o fibrosis de la pared de la vejiga. Se ha comprobado que no es el caso y, de hecho, en los pacientes con NDO las repeticiones de inyecciones no han causado una disminución en la elasticidad de la vejiga (69,89). En ambos pacientes NDO e IDO no se ha observado cambios inflamatorios, fibrosis o displasia (90-92).

Investigación adicional

El potencial de la toxina botulínica en los trastornos del tracto urinario inferior sólo se ha atisbado. Se requiere una considerable investigación adicional para evaluar este nuevo tratamiento. Hay una escasez de datos procedentes de estudios aleatorios bien diseñado, controlados con placebo respondiendo a preguntas tales como la dosis óptima para cada preparado que logre la mayor duración de la eficacia con los menores efectos secundarios; se necesitan estudios de dosis-respuesta. También tenemos que identificar el método de administración más adecuado, incluido el número y el volumen de las inyecciones y si debe incluir el trigono. Se necesita aclarar el momento de repetir las inyecciones al igual que la necesidad de inyectar el esfínter en los casos con riesgo de retención.

Se requieren más estudios sobre los diferentes serotipos, la eficacia, seguridad y rangos de dosis que nos permita considerar el uso si se desarrolla resistencia. Con el uso de dos o más serotipos, puede haber incluso un papel sinérgico para la terapia. Por otra parte en la mayoría de estudios los pacientes están muy seleccionados, a menudo personas con los síntomas más graves (y, posiblemente, los que más necesitan el tratamiento) quedan excluidas. La BTX en pacientes con enfermedad por reflujo y posterior

insuficiencia renal puede mostrar una eficacia diferente y tienen un umbral de toxicidad diferente. También subgrupos de pacientes, como aquellos con DO intratable clínica pero no urodinámica deberían ser incluidos. Por último, todos estos estudios requieren evaluar la calidad de vida en los pacientes tratados con toxina botulínica ya que es la medida de mayor importancia clínica para la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

La BTX es un procedimiento ambulatorio mínimamente invasivo que se puede realizar con anestesia local, que ha demostrado una eficacia notable, con efectos que duran hasta un año después de un tratamiento único. Los efectos adversos son poco frecuentes. No hay duda de que la toxina botulínica tiene un futuro prometedor en el tratamiento de los trastornos urológicos. Sin embargo se necesita todavía un trabajo considerable, tanto por parte de la ciencia básica y la clínica, si queremos responder a cuestiones pendientes con respecto a esta opción de tratamiento. Muchas preguntas siguen sin respuesta, ¿cuál es el rango de dosis apropiada para una eficacia óptima? ¿Cuál es el mejor método de administración? ¿Cuál es el número óptimo y el sitio de la inyección? ¿Es preciso incluir el trigono o el esfínter externo durante la inyección, en caso afirmativo, ¿cuánto? ¿Debemos utilizar y/o combinar diferentes serotipos? ¿Y cuál es el efecto del tratamiento a largo plazo?

Se esperan con mucho interés los resultados de estudios aleatorios controlados con placebo en curso. Esperemos que estos y otros estudios de casos y controles en la práctica clínica real nos puedan proporcionar información sobre los datos de calidad de vida y la relación coste-eficacia de esta nueva modalidad terapéutica. En la actualidad el uso de BTX con indicación urológica se está realizando sin autorización específica y sin licencia, por lo tanto se debe tener precaución hasta que se publiquen futuros grandes estudios aleatorios que permitan establecer su marco legal.

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

- *1. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB: Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol 1996;155:1023-1029.

- *2. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M: Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:665.
3. Montecucco C, Molgo J: Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:274-279.
4. Harper M, Fowler CJ, Dasgupta P: Botulinum toxin and its applications in the lower urinary tract. *BJU Int* 2004;93:702-706.
5. Kumar V, Chapple CC, Chess-Williams R: Characteristics of adenosine triphosphate [corrected] release from porcine and human normal bladder. *J Urol* 2004;172:744-747.
- *6. Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR: Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2005;15:222-226.
7. Kumar V, Chapple C C-WR: Distribution of purinergic receptors in urinary bladder of porcine and normal human urinary bladder. *Europaen urology supplements* 2004;3:76.
8. Fowler CJ: Bladder afferents and their role in the overactive bladder. *Urology* 2002;59:37-42.
9. Kumar V, Chapple C C-WR: Distribution of purinergic receptors in urinary bladder of porcine and normal human urinary bladder. *Europaen urology supplements* 2004;3:76.
10. Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP: Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 2004;45:987-993.
11. Atiemo H, Wynes J, Chuo J, Nipkow L, Sklar GN, Chai TC: Effect of botulinum toxin on detrusor overactivity induced by intravesical adenosine triphosphate and capsaicin in a rat model. *Urology* 2005;65:622-626.
12. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977-982.
13. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB: Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64:871-875.
14. Vemulakonda VM, Somogyi GT, Kiss S, Salas NA, Boone TB, Smith CP: Inhibitory effect of intravesically applied botulinum toxin A in chronic bladder inflammation. *J Urol* 2005;173:621-624.
15. Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT: Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003;169:1896-1900.
16. 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.
17. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977-982.
18. Giannantoni A, Nardicchi v, Di Stasi S, Macchioni L MEGF: Botulinum toxin A intravesical injections reduce nerve growth factor bladder tissue content in patients affected by neurogenic detrusor overactivity; 2005, p 221.
- *19. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD: Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;139:919-922.
- *20. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB: Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996;155:1023-1029.
21. Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le BF, Ferriere JM, Laguény A, Joseph PA, Barat M: Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998;36:91-94.
22. Kuo HC: Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2003;170:1908-1912.
23. de SM, Petit H, Gallien P, de Seze MP, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M: Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002;42:56-62.
- *24. Kuo HC: Satisfaction with urethral injection of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in patients with spinal cord lesion. *NeuroUrol Urodyn* 2008;27:793-796.
- *25. Fowler CJ, Betts CD, Christmas TJ, Swash M, Fowler CG: Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women. *Br J Urol* 1992;70:387-389.
26. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP, Yoshimura N, Chancellor MB: Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 2001;165:1107-1110.
27. Kuo HC: Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology* 2003;61:550-554.
28. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164:692-697.

- **29. Schurch B, de SM, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF: 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.
- **30. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del PG, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von TJ, Schurch B: 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* 2004;45:510-515.
31. Giannantoni A, Mearini E, Del ZM, Porena M: Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol* 2009;55:705-711.
32. Game X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y, Thiry-Escudie I, De B, X, Malavaud B, Marque P, Rischmann P: Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008;53:613-618.
- *33. Kalsi V, Papat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, Warner J, Elneil S, Fowler CJ, Dasgupta P: Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 2006;49:519-527.
34. Boy S, Seif P, Braun: Retrospective Analysis of treatment outcomes and medical care of patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO) receiving BOTOX therapy; 2008.
35. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB: Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004;171:845-848.
36. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH: Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002;59:325-327.
37. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH: Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003;44:139-143.
- *38. Radziszewski P, Borowski A: Botulinum toxin type A intravesical injections for intractable bladder overactivity.; 2002, p 134.
39. Papat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P: 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;174:984-989.
40. Chancellor MB, O' Leary M, Erickson J, Cannon TW CC, Leng WW: Successful Use of Bladder Botulinum Toxin Injection To Treat Refractory Overactive Bladder; 2003.
- **41. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P: Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2009;103:1509-1515.
42. Werner M, Schmid DM, Schuessler B: Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1735-1740.
- **43. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, Barber MD, Menefee S, Schaffer J, Weber AM, Wei J: Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008;180:217-222.
- *44. Schmid DM, Saueremann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strelbel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B: Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006;176:177-185.
45. Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE: Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurology Urodyn* 2009;28:205-208.
- *46. Kuo HC: Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with non-neurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 2005;66:94-98.
47. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH: Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology* 2005;66:82-87.
- *48. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT: Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004;63:1071-1075.
49. Hoebke P, Decaestecker K, Verleyen P: Extended experience with the use of botulinum toxin A in children with non neurogenic voiding dysfunction; 2005.
50. Peeren F, Everaert K, Hoebke P: Successive In-

- jections of Botulinum A Toxine (Botox) in Paediatric Population.; 2005.
51. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M: Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol* 2006;49:704-709.
 52. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E: Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol* 2008;179:1031-1034.
 53. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB: Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64:871-875.
 54. Kuo HC, Chancellor MB: Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;104:657-661.
 55. Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A: Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet* 1998;352:625.
 56. Smith CP, Chancellor MB: Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 2004;171:2128-2137.
 57. Aoki KR, Guyer B: Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:21-29.
 58. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA: Botox-induced prostatic involution. *Prostate* 1998;37:44-50.
 - *59. Maria G, Cadeddu F, Brisinda D, Brandara F, Brisinda G: Management of bladder, prostatic and pelvic floor disorders with botulinum neurotoxin. *Curr Med Chem* 2005;12:247-265.
 - **60. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A: Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003;62:259-264.
 61. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB: Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 2005;66:775-779.
 62. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, Cruz F: Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 2008;53:153-159.
 63. Kuo HC: Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 2005;65:670-674.
 64. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Oliveira R, Silva C, Cruz F, Dinis P: Intraprostatic Botulinum Toxin Type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol* 2009;9:9.
 65. Leippold T, Reitz A, Schurch B: Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003;44:165-174.
 66. Silberstein SD, Aoki KR: Botulinum toxin type A: myths, facts, and current research. *Headache* 2003;43 Suppl 1:S1.
 67. Reitz A, Schurch B: Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004;171:804-805.
 68. Grosse J, Kramer G, Stohrer M: Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005;47:653-659.
 69. Del PG, Filocamo MT, Li M, V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G: Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008;53:1013-1019.
 70. Truzzi JC, Bruschini H, Siminetti R, Miguel S: What is the best dose for intravesical botulinum-A toxin injection in overactive bladder treatment? A prospective randomised preliminary study.; 2004.
 71. Gousse A, Tunuguntla HSGR, Rodriguez D, Valquez D: Detrusor injection of botulinum A toxin for idiopathic overactive bladder syndrome: Clinical and urodynamic evaluation.; 2005.
 72. Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G: Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 2004;171:802-803.
 73. Hirst G, Wareham K, Emery S, Lucas M: Failure of Botulinum Toxin Type B in the Treatment of the Refractory Overactive Bladder; 2005.
 74. Dykstra D, Enriquez A, Valley M: Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:424-426.
 - **75. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J: Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005;174:1873-1877.
 76. Kuo HC: Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004;63:868-872.
 77. Karsenty G, Boy S, Reitz A, Knapp P, Bardot P, Tournebise H: Botulinum toxin-A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI) - A prospective randomized

- study to compare 30 vs. 10 injection sites; 2005.
78. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del PG, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von TJ, Schurch B: 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* 2004;45:510-515.
 79. Harper M, Popat RB, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P: A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 2003;92:325-326.
 - *80. Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA: Trigonum and bladder base injection of botulinum toxin A (BTX) in patients with severe urgency-frequency ; 2001, pp 412-413.
 - *81. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J: Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177:1011-1014.
 82. Kennelly MJ, Kang J: Botulinum-A toxin injections as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia. *Top Spinal Cond Inj Rehabil* 2003;4:46-53.
 83. Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC: Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 2005;24:231-236.
 84. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P: 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;174:984-989.
 85. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M: Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol* 2004;172:240-243.
 86. Wyndaele JJ, Van Dromme SA: Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;40:599-600.
 87. Rackley R, Abdelmalak J: Urologic applications of botulinum toxin therapy for voiding dysfunction. *Curr Urol Rep* 2004;5:381-388.
 88. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B: Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2006;68:1193-1197.
 89. Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E: Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2007;52:1729-1735.
 90. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krenkel U, Grosse J, Kramer G, Schumacher S, Bastian PJ, Buttner R, Muller SC, Stohrer M: Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004;46:784-791.
 91. Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E: Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058-64.
 92. Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, Kalsi V, Popat R, Gonzales G, Datta SN, Ghazi-Noori S, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ: Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53:1245-1253.