

UroImAgen

Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

ISBN: 978-84-940671-7-4

Depósito legal: M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

IMÁGENES DEL TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA REFRACTARIA: NEUROMODULACIÓN Y TOXINA BOTULÍNICA

INTRODUCCIÓN.....	3
1. NEUROMODULACIÓN DE RAÍCES SACRAS	4
Mecanismo de acción	6
Indicaciones.....	7
Técnica	9
- Primera fase.....	11
- Segunda fase	15
Complicaciones.....	16
Estimulación bilateral frente a unilateral	17
2. TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERACTIVIDAD VESICAL.....	18
Introducción e historia.....	18
Mecanismo de acción	19

Indicaciones	20
Contraindicaciones	21
Inyección de toxina botulínica	21
Efectos secundarios	23
Resultados	24
Conclusión	24
RESUMEN	25
BIBLIOGRAFÍA	26

IMÁGENES DEL TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA REFRACTARIA: NEUROMODULACIÓN Y TOXINA BOTULÍNICA

Luis Resel Folkersma⁽¹⁾, Alberto Hernando Arteché⁽²⁾, Javier Casado Varela⁽³⁾, Francisco Campanario Pérez⁽⁴⁾, Jesús Moreno Sierra⁽⁵⁾, Ángel Silmi Moyano⁽⁵⁾.

(1) Servicio Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

(2) Servicio de Urología. Hospital Central Gómez Ulla. Madrid.

(3) Servicio de Urología. Equipo de Trasplante Renal. Hospital del Tajo. Aranjuez. Madrid.

(4) Servicio de Urología. Equipo de Trasplante Renal. Hospital de León. León.

(5) Servicio Urología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) se definió en el año 2002 por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS)¹ como: urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, y asociada la mayoría de las veces a polaquiuria y nicturia, descartando una infección urinaria u otra enfermedad demostrable.

La etiología del SVH se sospecha que es de origen multifactorial, aceptando como posibles las alteraciones nerviosas centrales y periféricas o bien de la musculatura de la pared vesical.

La prevalencia del SVH oscila según los diferentes estudios, aunque se ha visto que ésta se incrementa con la edad. El estudio NOBLE norteamericano² objetivó una prevalencia del 16% en personas mayores de 17 años y, en España³, se registró en 2004, mediante un estudio epidemiológico, una prevalencia en pacientes de edad igual o superior a los 40 años del 21,5%.

A pesar de la elevada prevalencia de SVH y de su impacto en la calidad de vida del paciente, se ha observado que un porcentaje importante de pacientes afectados (entre 50-80%) no consultan por este motivo y que, hasta un 80%, no completan el tratamiento antimuscarínico prescrito⁴.

El enfoque del SVH tiene como objetivo aumentar la calidad de vida de estos pacientes; para ello, es fundamental establecer un protocolo de detección de los síntomas en la práctica clínica⁵. En el año 1999, el Grupo de trabajo de Salud Vesical de la Asociación Española de Urología⁶ y la *European Association of Urology (EAU)*⁷ publicaron una serie de líneas de actuación y recomendaciones sobre la incontinencia urinaria, mientras que la *International Consultation on Incontinence* publicó, en el año 2002⁸, las recomendaciones sobre la **Evaluación y Tratamiento de la Incontinencia Urinaria**. Todas ellas, comparten la realización de una evaluación inicial de la patología y, posteriormente, una atención especializada, que pasará por realizar pruebas complementarias con el fin de alcanzar un diagnóstico acertado⁹.

1. NEUROMODULACIÓN DE RAÍCES SACRAS

Aunque el campo de la estimulación eléctrica de los nervios, para lograr contracciones musculares, no se desarrolló en realidad hasta comienzos de la década de 1800, sus raíces se pueden rastrear desde los inicios de 1700, cuando Galvani y Bell descubrieron que la administración inadvertida de impulsos eléctricos generaba convulsiones musculares intensas. Con posterioridad, Magendie, en 1822, fue uno de los pioneros en realizar investigaciones fisiológicas en las raíces de los nervios espinales y documentar que la sección de los segmentos posteriores (dorsales) elimina la sensibilidad con persistencia de la función motora, mientras que la sección de las raíces anteriores (ventrales) permite conservar la sensibilidad con eliminación de la función motora. Estos importantes hallazgos sentaron las bases de la comprensión actual de la neurofisiología básica de la micción y condujeron a desarrollar otros

descubrimientos sobre la función vesical en la selección selectiva de las raíces de los nervios pélvico e hipogástrico¹⁰.

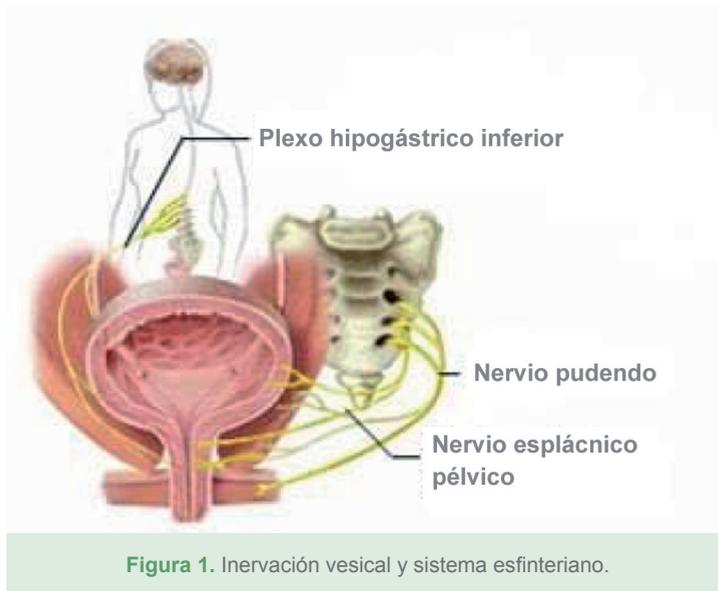
En 1972, Brindley¹¹ comenzó a experimentar con la estimulación de la raíz sacra, que condujo al implante de estimuladores en la raíz sacra anterior en pacientes parapléjicos con incontinencia urinaria.

Según los datos aportados por Sauerwein¹² en 1990, para lograr el vaciado óptimo de la vejiga sería necesaria la estimulación de la raíz sacra anterior. La sección de la raíz posterior reduce la actividad refleja del detrusor y aumenta la distensibilidad de la vejiga.

Durante el desarrollo de avances en la neuroestimulación, Tanagho y Schmidt¹³ descubrieron que la contracción del esfínter abolía la actividad del detrusor y, de esta manera, modularía la capacidad vesical. Esto significa la introducción de la neuromodulación como **concepto** a través del cual la actividad de las raíces sacras podría, en realidad, modular la función del esfínter externo y, a su vez, inhibir la actividad del detrusor como reflejo normal. Esos descubrimientos iniciales sentaron las bases para los conceptos y las tecnologías actuales y futuras que se emplean en neuroestimulación y neuromodulación (**Figura 1**).

En 1981, los profesores Tanagho y Schmidt de la universidad de California, realizan el primer implante de neuromodulación en un paciente con trastornos de la micción. A partir de 1987 se introduce la Prueba de Estimulación Temporal (PET) de forma sistemática y el criterio de implantación definitiva se definió como una mejoría clínica del 50%. En agosto de 1997, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprueba la neuroestimulación como técnica válida para el tratamiento de la incontinencia por urgencia. En España, en 1998, los doctores Tallada y Espejo realizan el primer implante definitivo en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

En 2002, la FDA aprueba la utilización del electrodo cuadripolar espiculado, el *tined lead*, desarrollado por el doctor Spinelli en 2001¹⁴.



MECANISMO DE ACCIÓN

La neuromodulación consiste en la estimulación de las vías nerviosas para modificar la actividad vesicoesfinteriana y muscular pelviana, así como la sensibilidad nociceptiva patológica mediante interacciones sinápticas.

Si bien los conocimientos actuales sobre el mecanismo de acción de la neuromodulación están en desarrollo, existen dos teorías principales:

- La activación directa de fibras eferentes dirigidas al esfínter uretral estriado produce la relajación refleja del detrusor.
- La activación selectiva de fibras aferentes produce una inhibición de la vía sensitiva en la médula espinal a través de la vía espino-bulbar-espinal y el centro de la micción pontino.

Las evidencias acumuladas hasta el momento sugieren que la activación del flujo sacro somático aferente a la altura de la raíz sacra, que a su vez influye sobre los reflejos de llenado y vaciado en la vejiga y el sistema nervioso central, es responsable de los efectos positivos de la neuromodulación, tanto sobre el almacenamiento como sobre el vaciado de la vejiga¹⁵.

El estímulo generado por el aparato es eléctrico y se ejerce mediante pequeñas salvas de pulsos de corriente aplicadas sobre la tercera raíz sacra (S3). El sistema de neuromodulación está formado por un Generador de Impulsos Eléctricos (GIE), un electrodo en contacto con S3 y un cable que los conecta (**Figura 2**). Los parámetros (intensidad, anchura y frecuencia de pulso) se programan y ajustan a través de un programador telemétrico.

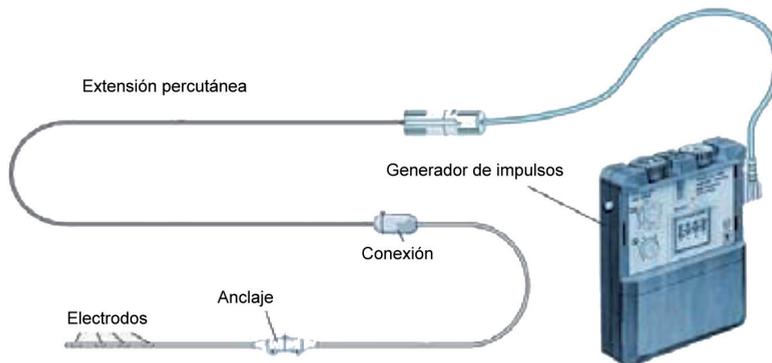


Figura 2. Componentes del sistema en la primera fase de la implantación.

INDICACIONES

Las principales **indicaciones** de la neuromodulación de las raíces sacras son aquellos pacientes con Disfunción Miccional Crónica (DMC), en los que los tratamientos convencionales han resultado ineficaces o mal tolerados¹⁶.

Se conoce como DMC a aquella condición que afecta a los órganos del tracto urinario inferior, o a la musculatura del suelo pélvico, y que altera el normal equilibrio de las distintas fases del ciclo miccional de forma crónica e independientemente de su etiología. Puede ser debida a causas neurológicas, musculares, orgánicas estructurales o funcionales^{17,18}.

En la actualidad, las indicaciones de la neuromodulación aprobadas por la FDA son:

- Incontinencia urinaria de urgencia.
- Síndrome de urgencia-frecuencia.
- Alteraciones en el vaciado no obstructivas.
- Dolor pélvico crónico.
- Incontinencia fecal.
- Estreñimiento.

Otras indicaciones que todavía no están aprobadas por la FDA son: la cistopatía intersticial y las disfunciones miccionales de causa neurógena (esclerosis múltiple, mielitis, lesiones medulares incompletas).

Como **contraindicaciones** de la técnica tenemos las siguientes:

- Incontinencia urinaria de esfuerzo.
- Exploración de Raíces Sacras (ERS) deficiente.
- Alteraciones anatómicas sacras.
- Posibilidad de embarazo.
- *Diabetes mellitus* severa y/o neuropatía.
- Síndrome de Reiter.
- Patología médica severa concomitante.
- Infección del tracto urinario.
- Problemas psicológicos.

TÉCNICA

Lógicamente, con el transcurso de los años, se ha producido una evolución del material implantable y, por tanto, de la técnica. Las primeras dificultades se encontraron en la correcta posición y fijación del electrodo. El primer electrodo era monopolar y se fijaba a la piel con esparadrapo. Esto suponía desplazamientos y migraciones indeseadas del electrodo con la consiguiente pérdida de eficacia. La Prueba de Estimulación Temporal (PET) duraba solo una semana y requería una disección quirúrgica mas prolongada de los planos suprayacentes al foramen sacro, una fijación poco fiable con soportes y se realizaba con un electrodo diferente que se fijaba al periostio del sacro (más tarde a la fascia) bajo anestesia general y sin control radioscópico (**Figura 3**).

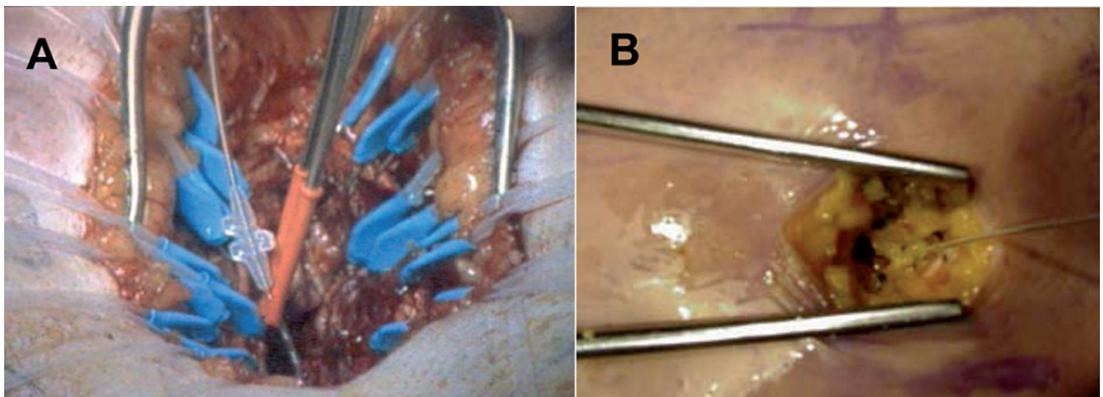
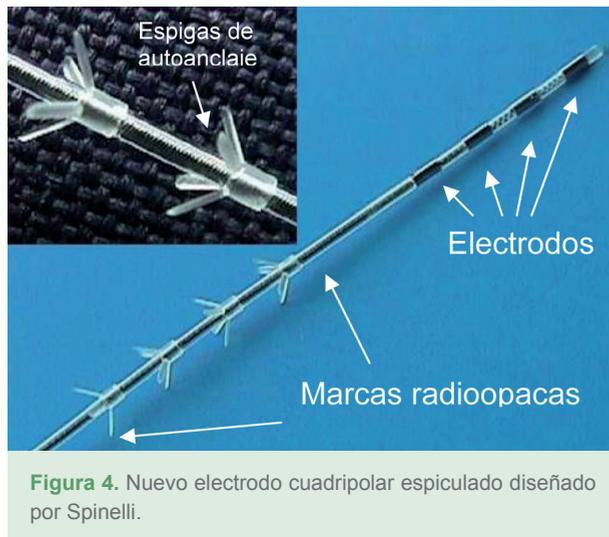


Figura 3. Antiguos sistemas de fijación del electrodo por vía abierta en la segunda fase de implantación. A: al periostio del sacro / B: A la fascia.

Inicialmente, el GIE se activaba / desactivaba con un imán externo (no bien entendido por el paciente) y no era programable teleméricamente. Hoy ha cambiado el sistema de colocación y es programable externamente (permite variaciones mínimas de voltaje de hasta 0,05

mV). Actualmente, el electrodo empleado para la estimulación temporal y permanente es el cuadripolar *tined lead*¹⁴ (4 puntos de contacto) (Figura 4), que se implanta percutáneamente, con anestesia local y control radioscópico, siendo un procedimiento de carácter ambulatorio.



La estimulación del nervio sacro con el procedimiento InterStim se lleva a cabo en dos fases:

Primero, con Exploración de Raíces Sacras (ERS) mediante el *tined lead* conectado a un dispositivo temporal para la estimulación externa, y segundo, mediante implante de un Generador de Impulsos Eléctricos (GIE) definitivo por vía subcutánea.

Las dos fases son sencillas de realizar bajo anestesia local y de forma ambulatoria.

Primera fase

Se coloca al paciente en decúbito prono, se separan los glúteos con cintas anchas para poder observar el ano durante la estimulación de prueba y se dejan ambos pies fuera de la mesa y sin cubrir con campo estéril para poder visualizar la respuesta motora (**Figura 5**).



Figura 5. Colocación del paciente en decúbito prono.

La localización del foramen S3 se puede realizar de diferentes maneras:

- Utilizando fluoroscopia en proyección posteroanterior, visualizando el foramen S3.
- Identificando la espina ilíaca posterosuperior y marcación del sitio de punción a un dedo por debajo y medial a la espina (**Figura 6**).
- Marcando S3 a una distancia aproximada de 9 cm en sentido cefálico con respecto a la terminación del sacro y entre 1 y 2 cm lateral a la línea media a cada lado.



Figura 6. Los puntos dibujados señalan la posición de la espina ilíaca posterosuperior.

A continuación, se administra anestesia local hasta el periostio sacro teniendo especial cuidado de no infiltrar el interior del foramen, ya que enmascararía la respuesta motora y sensitiva. La aguja se debe introducir justo por dentro del foramen dorsal (**Figura 7**) y la posición se confirma con fluoroscopia.

Se evalúa el nervio para determinar si la respuesta motora es apropiada, que se refleja en la dorsiflexión del dedo gordo del pie, la contracción en fuelle del área perineal, que representa la contracción de los músculos



Figura 7. Aguja introducida en el foramen sacro S3. Posterior estimulación para evaluar las respuestas motoras y sensitivas.

elevadores (reflejo de fuelle) y la sensación de hormigueo o pinchazo en hiato vaginal o periné (**Tabla 1**). A veces obtenemos respuestas mixtas (S2-3, S3-4) debido a variantes de la anatomía nerviosa. Si en 30-45 minutos no se obtiene una respuesta adecuada se debe interrumpir el procedimiento.

TABLA 1. Respuesta sensitiva y motora de raíces sacras

INERVACIÓN	RESPUESTA MOTORA		SENSIBILIDAD
	SUELO PÉLVICO	PIE / PIERNA	
S2	Contracción y elevación del ano (<i>Clamp</i>)	Flexión plantar, contracción pantorrilla, rotación de pierna y cadera	Contracción de base del pene y vagina
S3	Tracción / Elevación del ano (<i>Bellows</i>)	Flexión plantar del primer dedo	Tracción / Aleteo en recto, que se extiende a escroto, labios e hipogastrio.
S4	Tracción / Elevación del ano (<i>Bellows</i>)	No estímulo motor de MM.II.	

Una vez obtenida la respuesta adecuada, se reemplaza la aguja por una vaina introductora. La parte distal del dispositivo de conexión *tined lead* posee cuatro electrodos numerados del 0 al 3. El dispositivo se introduce en la vaina introductora dirigido para exponer los electrodos. La estimulación de prueba se repite con cada electrodo y se observan las respuestas. Se debe evidenciar una respuesta de S3 en por lo menos dos de los electrodos.

Cuando el cirujano está satisfecho con la posición confirmada por fluoroscopia (**Figura 8**), se retira la vaina y se liberan los dientes que fijan el dispositivo. A continuación, se realiza una incisión de tres o cuatro centímetros en los tejidos subcutáneos de la región superolateral del glúteo, para conectar el electrodo permanente con el cable extensor percutáneo al GIE externo (**Figura 9**).



Figura 8. Control radioscópico de cómo quedará implantado el electrodo definitivo.

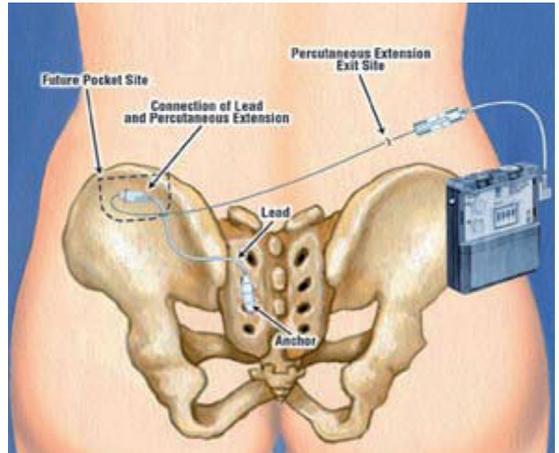


Figura 9. Disposición final de la primera fase. Se cruza el cable de conexión al lado contrario para disminuir el riesgo de infección del electrodo.

Los pacientes pueden reiniciar sus actividades normales de inmediato pero se les aconseja que durante el periodo de prueba limiten las actividades relacionadas con movimientos excesivos, como ejercicios de alto impacto.

Los cambios en los síntomas procedentes de las vías urinarias inferiores y el residuo postmiccional, se anotan en un registro detallado.

La duración de la prueba con el GIE puede variar un poco de un paciente a otro, de acuerdo con las indicaciones y la preferencia del cirujano. En los pacientes con síndrome de urgencia miccional y polaquiuria e incontinencia de urgencia, una pruebas de entre 2 y 4 semanas, suele ser adecuada. Para la retención urinaria puede ser necesaria una prueba mas larga de 4 semanas o mas antes de lograr la respuesta clínica deseada. Cuando el *tined lead*

es bilateral, se recomiendan 28 días de evolución. Con estas recomendaciones, la tasa de respondedores pasa del 50 al 80%¹⁹. Si los avances son mínimos o nulos, se puede intentar una revisión o la colocación de electrodos percutáneos bilaterales. Si se logra una reducción mayor del 50% de los síntomas, se debe implantar un generador de pulsos permanente.

La experiencia clínica global a gran escala confirma que el electrodo de estimulación *tined lead* tiene menos posibilidades de desplazarse y produce una tasa mas baja de resultados falsos negativos con la prueba sistemática. Además, la tasa de falsos positivos se reduce con la introducción de un electrodo permanente con fijación fiable ya que garantiza la estimulación del mismo sitio cuando se implanta el generador de pulsos.

Segunda fase

El paciente es colocado en decúbito prono o lateral (dependiendo de la zona donde sea colocado el GIE definitivo, bien en la región glútea o abdominal) con el área donde se encuentra la incisión lateral hacia arriba para realizar las conexiones con el electrodo. Actualmente, se prefiere la región superior glútea porque acorta el tiempo de la cirugía, disminuye las complicaciones referentes a las conexiones y produce menos molestias. La zona abdominal se reserva para aquellos pacientes que se desplazan mediante silla de ruedas. Se comienza abriendo la incisión previa en el glúteo que cubre las conexiones del electrodo, desconectándolo del GIE externo. Se conecta el electrodo con el cable extensor definitivo Interstim. Posteriormente, a cierta distancia (generalmente en la región superior glútea) se disecciona un bolsillo en el tejido subcutáneo lo bastante grande para evitar la tensión en el cierre y con una profundidad suficiente para aportar un plano de tejido subcutáneo anterior al GIE, que lo cubre y evita la ulceración (**Figura 10 y Figura 11**).

Por último, se emplea una herramienta tunelizadora (**Figura 12**) que transfiere el cable extensor entre la primera incisión y la segunda con el fin de conectar el electrodo con el GIE.

De esta manera, se reduce el desarrollo de infecciones en el sitio de salida percutánea del cable.



Figura 10. Discección de tejido celular subcutáneo para implante de estimulador definitivo.

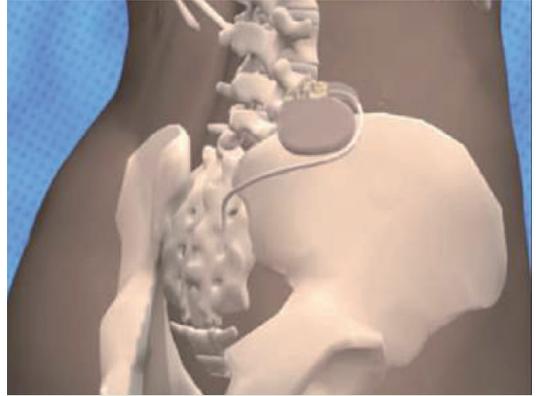


Figura 11. Disposición final de la segunda fase.

COMPLICACIONES

Las complicaciones varían según las series del 22-43% con una incidencia de reintervenciones del 6-50% (incluyendo al antiguo electrodo unipolar).

Las complicaciones más frecuentes del electrodo son:

- Flexión del primer dedo molesta.
- Migración y/o rotura del electrodo.
- Infección y rechazo del electrodo.



Figura 12. Herramienta tunelizadora.

- Eventos adversos intestinales.
- Sospecha de lesión nerviosa.
- Dolor en el sitio del electrodo.
- Estímulo eléctrico molesto.

Las más frecuentes, en relación con el GIE definitivo, son:

- Dolor en el sitio del implante.
- Rechazo del estimulador por infección.
- Fallo temprano del generador.
- Dolor por estimulación en pierna o muslo.
- Problemas con la corriente.

ESTIMULACION BILATERAL FRENTE A UNILATERAL

La estimulación bilateral se sugirió como alternativa, en particular cuando fracasan los dispositivos unilaterales, para lograr un potencial rescate o aumentar los beneficios, dado que la vejiga recibe inervación bilateral²⁰.

Sólo se realizó un estudio clínico para demostrar las diferencias entre la estimulación unilateral y la bilateral²¹. En este estudio prospectivo aleatorizado de diseño cruzado, se sometió a los pacientes a estimulaciones unilaterales y bilaterales de prueba para evaluar los beneficios de la estimulación bilateral. Se continuó la estimulación unilateral y la bilateral durante 72 horas y los pacientes se aleatorizaron al comenzar con la estimulación unilateral o la bilateral.

No se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con estimulación unilateral y el tratado con estimulación bilateral en relación con la incontinencia de urgencia, la polaquiuria o la gravedad de la pérdida de orina en el grupo con hiperactividad de la vejiga. Sin embargo,

el grupo con retención urinaria reveló parámetros más apropiados de vaciado (volumen por micción) en los pacientes sometidos a estimulación bilateral que en los tratados con estimulación unilateral.

2. TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERACTIVIDAD VESICAL

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Gracias a sus propiedades bloqueantes de la transmisión neuromuscular al impedir la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, la toxina botulínica A se emplea desde hace varios años para el tratamiento de la espasticidad de los músculos estriados. Su uso en urología -en el marco de la hiperactividad vesical- es reciente y desde el principio produjo resultados asombrosos, mejorando los parámetros clínicos y urodinámicos.

El primer caso de botulismo por intoxicación alimentaria fue comunicado por Kerner²² en 1820, quien demostró que el origen era una sustancia tóxica presente en la carne de cerdo y en el suero de personas fallecidas. Van Ermengem²² consiguió aislar la bacteria causal -bacilo Gram positivo- en 1897. Las precauciones en la preparación de las conservas redujeron los casos de botulismo, pero la continuación de las investigaciones bacteriológicas con fines militares, permitieron aislar una forma estable y purificada de toxina A (**Figura 13**). El primer caso de aplicación de la toxina en el ser humano lo realizó Scott en 1980²² como alternativa al tratamiento quirúrgico del estrabismo.

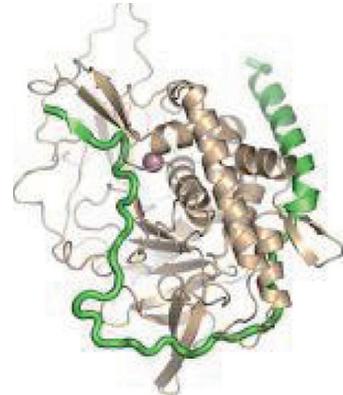


Figura 13. Molécula de la toxina botulínica.

En el ámbito de la urología, Dykstra²² fue el primero en inyectar esta toxina en los esfínteres uretrales disinérgicos en 1988; la primera comunicación con respecto a la aplicación en el músculo liso del detrusor la publicó Schuch²² en 2000 y se refería al tratamiento de las pérdidas de orina resistentes a los anticolinérgicos en pacientes parapléjicos en programa de cateterismo vesical intermitente por vejiga neurogénica.

MECANISMO DE ACCIÓN

En relación con su peso, la toxina botulínica (con serotipos A-E) es la sustancia más potente que existe en la naturaleza. La toxina bloquea la liberación de acetilcolina y otros transmisores en las terminaciones nerviosas presinápticas a través de la interacción con el complejo proteico necesario para el almacenamiento de las vesículas (Figura 14). Esta acción reduce la contractilidad muscular y causa atrofia muscular en el sitio de la inyección. La denervación química es un proceso reversible y los axones se regeneran en alrededor de 3 a 6 meses.

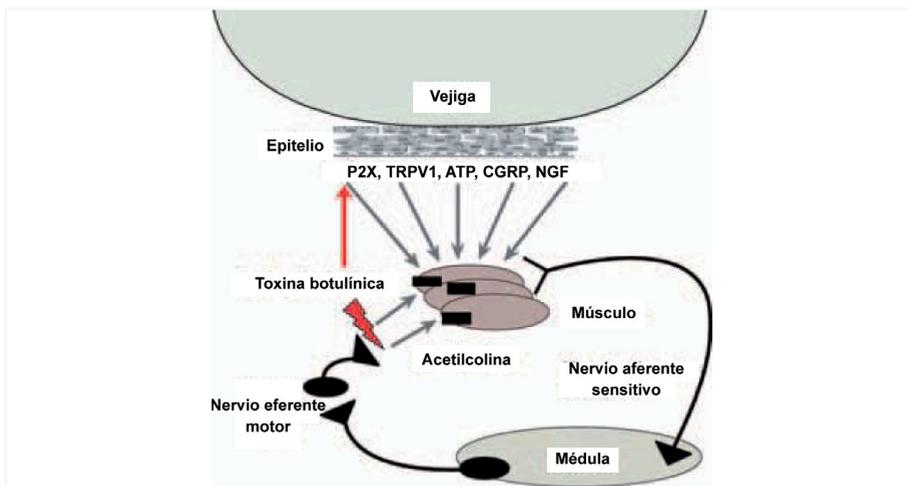


Figura 14. Mecanismo de acción de la toxina botulínica. Bloqueo -por la toxina- de la transmisión neuromuscular mediante inhibición de la liberación cuántica de acetilcolina. Acción de la toxina en los péptidos de la capa subepitelial del detrusor. ATP: adenosintrifosfato; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; NGF: factor de crecimiento nervioso.

La molécula de la toxina botulínica no cruza la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, no ejerce efectos sobre el sistema nervioso central²³.

Existen cuatro medicamentos autorizados en España con toxina botulínica A (Botox[®], Dysport[®], Vistabel[®]) y toxina botulínica B (NeuroBloc[®]). La correspondencia de dosis entre las dos toxinas A en el músculo estriado se conoce de modo parcial y aún no se ha confirmado una misma correspondencia en el músculo liso. La correspondencia que suele admitirse para una unidad de Botox[®] es de 2,5-3 unidades de Dysport[®] y 50 unidades de NeuroBloc[®]. Sin embargo, esas unidades no son bioequivalentes y tampoco exactamente comparables.

Las dosis se expresan en U (*mU: mouse unit*), correspondiente a la dosis letal 50 (DL50) para un grupo de 18-20 ratones. En el ser humano, la dosis letal por vía intramuscular estaría por encima de 2.200- 3.000 U de Botox[®] y de 6.700-9.000 U de Dysport[®]. La dosis letal para la toxina B en el ser humano es de 130.000 U de NeuroBloc[®] y la dosis máxima por consulta, de 15.000 unidades.

INDICACIONES

Es importante señalar que el uso terapéutico de la toxina botulínica A en la patología urológica todavía no ha sido aprobada por la FDA, aunque en 2006 se han iniciado ensayos clínicos en fase 2 y 3 que están siendo evaluados por la misma. Actualmente, se aplica la toxina a aquellos pacientes en los que los tratamientos convencionales han sido ineficaces o mal tolerados y se utiliza como uso compasivo.

- Vejiga hiperactiva neurógena y no neurógena.
- Disinergia vesicoesfinteriana.
- Hiperplasia Benigna de Próstata (HPB) (relajación musculatura y apoptosis estromal y glandular).
- Cistitis intersticial.

CONTRAINDICACIONES

- La miastenia y la lactancia son las contraindicaciones absolutas para su empleo.
- La gestación, por falta de datos acerca de un efecto teratogénico eventual.
- Pacientes que padecen otros trastornos de la transmisión neuromuscular: por ejemplo, síndrome de Lambert-Eaton y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- No se recomienda combinar algunos medicamentos que pueden potenciar el efecto de la toxina: curares, aminósidos a dosis elevadas, ciclosporina. La cloroquina disminuye el efecto de la toxina.

INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA

Las inyecciones intravesicales de toxina botulínica se pueden realizar de forma ambulatoria o en hospital de día. Es preciso que el urocultivo preoperatorio sea estéril. La profilaxis antibiótica inmediatamente antes de la inyección es opcional y consiste en la toma oral de fluoroquinolona o cefalosporina. La anestesia local se efectúa con instilación intravesical de 40 ml de lidocaína al 2% durante 20 minutos, que después se evacua por sonda. En pacientes con sensibilidad visceral y perineal conservada -o cuando el enfermo lo prefiere- se aplica neuroleptoanalgesia o anestesia general.

Es importante no agitar el vial que contiene la toxina A, ya que se podría romper el enlace disulfuro existente entre las cadenas pesada y ligera y provocar que la toxina sea ineficaz. La toxina A se presenta en forma liofilizada y se debe reconstituir antes de su empleo; como solvente se utiliza una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

Hay dos maneras de preparar la solución, bien se diluyen las 200-300 U de Botox® en 2-3 mL, o bien en 20-30 mL de tal forma que ya se inyecten 0,1 mL o 1 mL, la dosis inyectada en cada punción sea la misma, 10 U. Los viales se conservan a 2-8 °C y se aconseja administrar la toxina botulínica dentro de las 4 horas siguientes a la reconstitución.

La cantidad total inyectada varía dependiendo de la etiología: en vejigas hiperactivas neurógenas en torno a 300 U y en no neurógenas 200-250 U.

Después de llenar la vejiga con 100 ml de solución fisiológica. Se procede a la inyección mediante una aguja de 23 G de 35 cm de largo durante el transcurso de una cistoscopia con material rígido o flexible, según las preferencias del cirujano (**Figura 15**). Se aplican 20-30 inyecciones en la parte superficial del detrusor (**Figura 16**) de acuerdo con la dosis indicada y según el patrón que elija el cirujano (disposición en cruz, en abanico o en paralelo). Independientemente del protocolo de inyección elegido, se recomienda respetar el triángulo (con el fin de evitar el reflujo vesicoureteral, aunque hay algunos autores que si inyectan la toxina en la zona media trigonal, lejos de los meatos ureterales) y aplicar la toxina en 4-6 puntos de las siguientes zonas: fondo, cara anterior y caras laterales. Cada jeringa se conecta con la siguiente, teniendo cuidado de no mover la aguja en el músculo para evitar el reflujo del líquido intravesical. No se deja sonda en la vejiga y el paciente puede recuperar las micciones de forma espontánea o por autosondaje²².

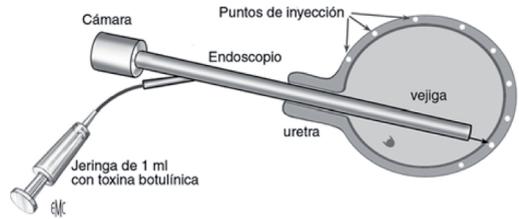


Figura 15. Técnica de inyección de la toxina botulínica. La cistoscopia permite identificar sucesivamente los puntos de inyección en la capa muscular superficial. Los sitios son: las caras laterales, la cara superior y la cara posterior retrotrigonal.

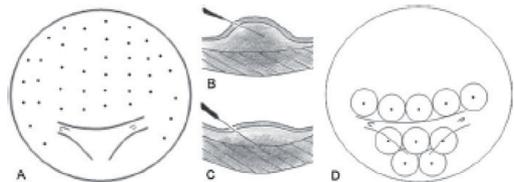


Figura 15. Tipos de inyección. Inyección vesical en 40 sitios respetando área trigonal (A), submucosa (B) o en detrusor. Modelo de inyección trigonal en 10 sitios (D).

Las primeras inyecciones se describieron en modo intramuscular por asimilación con las demás indicaciones para el músculo estriado. No obstante, Flynn²⁴ demostró que las inyecciones en la capa subepitelial eran eficaces, lo que podría hacer reconsiderar la técnica de inyección. Las inyecciones más superficiales son aptas para la aplicación con fibroendoscopio, menos dolorosa que mediante cistoscopia rígida. Además, los datos recientes con respecto al modo de acción en los neuromedidores subepiteliales también son favorables a esta modalidad.

Tras la administración, el efecto se inicia en las 24-48 horas siguientes y la duración del efecto es variable, oscilando entre 6 y 9 meses.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sea cual fuere el tipo de toxina administrada en inyección intravesical, no se ha comunicado denervación irreversible ni fallecimiento o shock alguno por reacción anafiláctica, ni siquiera tras inyecciones reiteradas.

En general, es un procedimiento bien tolerado, pudiendo producirse hematuria leve, dolor pélvico y disuria autolimitados. Por otro lado, es preciso advertir a los pacientes que pueden necesitar cateterismos vesicales de forma temporal, especialmente si existía una hipocontractilidad previa.

En dos pacientes tratados por hiperactividad vesical neurogénica, se describió un efecto sistémico en forma de fatiga generalizada transitoria y totalmente reversible: en uno, con dosis de 300 unidades de Botox[®] y, 3 meses después, con 1.000 unidades de Dysport[®], y en otro, con una sola inyección de 300 unidades de Botox^{®25}.

La reinyección temprana y la magnitud de la dosis pueden ser factores causales.

RESULTADOS

El empleo de la toxina en esta indicación es de aparición reciente, pero la evaluación resulta mucho más difícil, ya que los síntomas son heterogéneos y la incontinencia inconstante. Las anomalías fisiopatológicas tampoco se conocen bien, pero intervendrían factores psicógenos.

Las dosis son variables, unas veces cercanas a las que se indican en pacientes con enfermedad neurológica, y otras inferiores a ellas para evitar el riesgo de retención y la necesidad de autosondaje en un paciente que hasta entonces evacuaba bien la vejiga. En el 60-80% de los casos, se obtuvo una respuesta clínica buena o muy buena con dosis de 100-300 unidades de Botox®. Según Schmid²⁶, los datos urodinámicos a las 6 semanas mostraron mejoría de la capacidad vesical (de 261 a 2.426 ml) y un primer deseo miccional más tardío (de 152 a 256 cm H₂O). Las retenciones fueron poco frecuentes (2 de 40 pacientes) y transitorias. La duración de la eficacia fue de 5-9 meses.

Kuo²⁷ observó 8 mejorías en 10 pacientes varones con hiperactividad vesical postobstructiva infravesical.

Según Flynn²⁴, una inyección subepitelial de 150 unidades de Botox® en la zona retrotrigonal proporcionó un 50% de mejoría de la escala sintomática, pero sólo en siete pacientes. Es una perspectiva que exige su estudio en una serie más amplia y de modo comparativo.

CONCLUSIÓN

Los estudios acerca de la toxina botulínica A son prometedores. De todos modos es muy temprano para afirmar que la toxina botulínica tipo B producirá los mismos resultados. La seguridad de estos productos parece ser satisfactoria. La tasa de respuesta a la semana es favorable y su duración oscila entre 6 y 9 meses hasta que se necesita otra inyección.

Todavía se debe definir si este tratamiento es efectivo en función de los costes para todas las enfermedades evaluadas en la actualidad.

RESUMEN

El Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVH) es una patología de elevada incidencia y que produce un importante impacto en la calidad de vida del paciente. Con el paso de los años, el tratamiento del SVH se ha visto implementado por nuevas alternativas como la neuromodulación de raíces sacras y la inyección de toxina botulínica intravesical, que representan una opción eficaz en aquellos enfermos en los que las terapias convencionales han fracasado o han sido mal toleradas.

En este artículo se explican brevemente los mecanismos de acción, técnicas, indicaciones y complicaciones de la neuromodulación sacra y la inyección de toxina botulínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P et al et al. *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report for the standardisation sub-committee of the international continence society. Neurourol. Urodyn.* 2002; 21(2): 167-178.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J. Urol.* 2003; 20(6):327-336.
3. Castro D, Espuña M, Prieto M, Badía X. *Prevalencia de Vejiga Hiperactiva en España: Estudio poblacional. Arch. Esp. Urol.* 2005; 58(2):131-138.
4. Shaya FT, Blume S, Gu A, et al. *Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. Am. J. Manag. Care.* 2005; 11:121-129.
5. Perales L, Jiménez M. *Vejiga hiperactiva. Arch. Esp. Urol.* 2002; 55(9):1001-1014.
6. Castro D, Garat JM, Jiménez M, Salinas J, et al. *de Actuación en la incontinencia Urinaria del Consejo de Salud Vesical. Edita Asociación Española de Urología.* 1999.
7. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, et al. *Guidelines on incontinence. European Association of Urology (EAU). Actas Ur. Esp.* 2011. 35(7):373-88.
8. Abrams P, et al. *Recommendations of the international scientific committee. Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ relapse and faecal incontinence. 2nd International Consultation on Incontinence, París, July 1-3, 2001. 2nd Edition 2002.*
9. García Matres MJ, Brenes Bermúdez FJ. *Diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva en las consultas de urología y atención primaria en España. Arch. Esp. Urol.* 2007; 60(1):15-21.
10. Vasavada SP, Rackley RR. *Estimulación eléctrica para los trastornos del almacenamiento y el vaciado de la vejiga. In: Wein, Kavoussi, Novick et al Eds. Campbell-Walsh Urología. Ed. Medica Panamericana 9th ed. Buenos Aires.* 2008; 64: 2147-2167.

11. *Brindley GS. Electrode-arrays for making long-lasting electrical connexion to spinal roots. J Physiol. 1972; 222:135-36.*
12. *Sauerwein D, Ingunza W, Fischer J et al. Extradural implantation of sacral anterior root stimulators. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1990; 53(8):681-684.*
13. *Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. J. Urol. 1988; 140(6):1331-9.*
14. *Spinelli M, Giardiello G, Gerber M, Arduini A, et al. New sacral neuromodulation lead for percutaneous implantation using local anesthesia: description and first experience. J. Urol. 2003; 170(5):1905-7.*
15. *Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation Works. Urol. Clin. North Am. 2005; 32:11-18.*
16. *Arlandis S, Alapont JM, Bonillo MA, Ruiz JL, et al. Exploración de raíces sacras: indicaciones, técnica y resultados. Actas Urol. Esp. 2003; Vol. 27. Núm.7.*
17. *González-Chamorro F, Verdú F, Fernández C. Estado actual de la neuroestimulación y neuromodulación para la disfunción vesico-uretral. Arch. Esp. Urol. 1997; 50(6):687-694.*
18. *Linares A, Jiménez M, et al. Neuromodulación de las raíces sacras posteriores como tratamiento de la disfunción miccional crónica idiopática. LXV Congreso Nacional de Urología. Madrid. 2000.*
19. *Kessler MT, Madersbacher H, Kiss G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: a more reliable patient selection method? Eur. Urol. 2005; 47(5):660-5.*
20. *Van Kerrebroeck PE, Amarenco G, Thüroff JW, et al. Dose-ranging study of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. NeuroUrol Urodyn. 1998; 17(5):499-512.*

21. Scheepens WA, de Bie RA, Weil EH, van Kerrebroeck PE. *Unilateral versus bilateral sacral neuromodulation in patients with chronic voiding dysfunction. J. Urol.* 2002; 168(5):2046-50.
22. Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, et al. *Principios de acción e indicación de la toxina botulínica en el tratamiento de la hiperactividad vesical. EMC (Elsevier SAS, París), Urología.* 2005; 18-207-F-30.
23. Andersson KE, Wein AJ. *Tratamiento farmacológico de las fallas de almacenamiento y vaciado vesical. In: Wein, Kavoussi, Novick et al Eds. Campbell-Walsh Urología. Ed. Medica Panamericana 9th ed. Buenos Aires.* 2008; 62:2106-2107.
24. Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. *The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. J. Urol.* 2004; 172:2316-20.
25. Windaale JJ, Van Dromme SA. *Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. Spinal Cord.* 2002; 40:599-600.
26. Schmid DM, Schurch B, John H, et al. *Botulinum toxin injections to treat overactive bladder. Eur. Urol.* 2004; 2(suppl. 3):131.
27. Kuo HC. *Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. Urology.* 2004 May; 63 (5): 868-72.

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti