

Vejiga hiperactiva y su manejo con toxina botulínica tipo A en el Hospital General de México

Pérez RJ,¹ Reyes MA²



■ RESUMEN

Antecedentes: De acuerdo con la *International Continence Society* (ICS) de 2002, la vejiga hiperactiva (VH) se define como un síndrome caracterizado por urgencia miccional asociada a frecuencia y nicturia con o sin incontinencia por urgencia. Existen tratamientos farmacológicos para este padecimiento sin embargo casos refractarios deben ser resueltos mediante otras alternativas. En la bibliografía mundial se ha reportado el uso de toxina botulínica tipo A, en diversas dosis (200 UI en promedio).

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, en el que se incluyó a 15 mujeres de entre 29 a 76 años, con diagnóstico de VH refractaria a tratamiento farmacológico y a los que se aplicó vía cistoscópica de 100 UI de toxina botulínica tipo A en el detrusor. Todas presentaban síntomas clínicos y urodinámicos de moderados a severos de VH con importante afectación en su calidad de vida. Todas fueron evaluadas previamente al tratamiento y a los dos o tres meses posteriores a la aplicación mediante historia clínica, diario miccional, urodinámica (Capacidad Vesical Total) y evaluación con los cuestionarios de vejiga hiperactiva y calidad de vida (Potenziani-QOL-HV-26,2005) y el cuestionario de salud King's. El análisis estadístico: pruebas de correlación de las variables y fueron estadísticamente significativas.

■ ABSTRACT

Background: According to the 2002 definition by the International Continence Society, overactive bladder is a syndrome characterized by micturition urgency associated with frequency and nocturia, with or without urge incontinence. There are pharmacological treatments for this disease but refractory cases must be resolved by alternative means. The use of botulinum toxin type A in different doses (200 IU on average) has been reported in the international literature.

Methods: A descriptive study was carried out that included 15 female patients between 29–76 years of age who were diagnosed with drug-refractory overactive bladder. They were treated with 100 IU botulinum toxin type A applied to the detrusor muscle via cystoscopy. All patients had presented with moderate to severe clinical and urodynamic overactive bladder symptoms that importantly affected quality of life. They were evaluated before botulinum toxin application and 2–3 months after treatment by means of medical history, micturition diary, urodynamics (Total Bladder Capacity), assessment with overactive bladder and quality of life questionnaire (Potenziani-QOL-HV-26, 2005) and King's Health Questionnaire. Statistical analysis of variables was carried out using correlation tests and results were statistically significant.

1Médico residente de Urología

2Médico adscrito. Clínica de Disfunción del piso pélvico
Hospital General de México, O.D. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Miguel A. Reyes Gutiérrez, HGM, Dr. Balmis 148 Col. Doctores, México, D.F. Teléfono: 55 278 9200 extensión 1029.

Resultados: Las 15 pacientes presentaron mejoría clínica y urodinámica, siendo ésta mayor en las menores de 50 años. En el cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida hubo una mejoría de 66.6% en las pacientes; en el cuestionario de King's de 25.4%, de 80.3% en el Primer Deseo Miccional y de 92.6% en la Capacidad Vesical Total.

Conclusiones: El manejo médico con toxina botulínica tipo A (100 UI), constituye un tratamiento efectivo para el manejo de VH refractaria a fármacos. No se presentaron reacciones secundarias relevantes. Sin embargo, todavía no se ha demostrado la dosis óptima de toxina botulínica tipo A que demuestre su mayor eficacia y seguridad, por lo que se considera necesaria la realización de estudios posteriores.

Palabras clave: Toxina botulínica, vejiga hiperactiva, México.

Results: All 15 patients presented with clinical and urodynamic improvement, but it was greater in those women under 50 years of age. There was a 66.6% improvement in patients in the overactive bladder and quality of life questionnaire, a 25.4% improvement in King's Health Questionnaire, 80.3% in First Micturition Desire and 92.6% in Total Bladder Capacity.

Conclusions: Medical management with botulinum toxin type A (100 IU) is an effective treatment for drug-refractory overactive bladder. There were no relevant adverse effects. However, the optimum dose of botulinum toxin type A that provides greatest efficiency and safety has yet to be established and so further studies need to be carried out.

Key words: Botulinum toxin, overactive bladder, Mexico.

■ INTRODUCCIÓN

Con base en *International Continence Society* (ICS) de 2002, la vejiga hiperactiva (VH) se define como un síndrome sugestivo de disfunción del tracto urinario inferior, caracterizado por la urgencia miccional asociada a frecuencia y nicturia con o sin incontinencia por urgencia; siendo llamada también VH húmeda (con incontinencia urinaria de urgencia) y VH seca (sin incontinencia urinaria de urgencia).^{1,2} Sin embargo, en la revisión de la ICS en el 2003 se modificó a "cualquier pérdida involuntaria de orina".³ Redefinió la VH basándose en los síntomas (específicamente, urgencia) más que en los parámetros urodinámicos. La VH puede tener dos orígenes, neurógena, o mucho más frecuente, de origen idiópatico. En otros términos, se habla de hiperactividad del detrusor cuando en el estudio urodinámico se detectan contracciones involuntarias del detrusor.²

Se ha descrito la prevalencia de la incontinencia en las mujeres, la cual varía de 14% al 40.5% (23.5% usando la definición del ICS). La incontinencia urinaria de urgencia y mixta fue responsable de una mediana de 51% de los casos. El 33% de las pacientes con VH tenía incontinencia urinaria de urgencia. Tanto en Estados Unidos como en Europa el promedio en la prevalencia de la enfermedad es de 35% en la población de mujeres mayor a 18 años. Paralelamente esta misma prevalencia

se incrementa con la edad: a los 45 años 27%, 60 años 27%, 75 años 34%, y a los 80 años 35%.²

La etiología puede ser debida a anomalías del tracto urinario inferior (infecciones, cuerpos extraños, neoplasias, etc.), neurogénicos (SNC, médula espinal, SNP), sistémicas (insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus), iatrogénicas, psicológicas o por hábitos dietéticos. La micción normal incluye la coordinación de varias estructuras como la corteza cerebral, protuberancia, sistema nervioso periférico, somático, fibras aferentes sensoriales y componentes anatómicos del tracto urinario inferior. Asimismo, neurotransmisores centrales y periféricos como la acetilcolina, dopamina, óxido nítrico, entre otros, juegan un papel importante.²

El síndrome de vejiga hiperactiva es una enfermedad frecuente con un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida. La inyección intravesical de toxina botulínica tipo A cada vez se usa con mayor frecuencia como intervención para la vejiga hiperactiva refractaria al manejo farmacológico, con un grupo considerable de informes de casos y series en la literatura que sugieren efectos beneficiosos.^{2-4,14,15}

El estudio nacional de evaluación de la vejiga hiperactiva (*National Overactive Bladder Evaluation*, NOBLE), fue realizado para proporcionar una definición de investigación de la VH válida clínicamente en Estados Unidos. El estudio NOBLE también calculó la prevalencia total de VH y la carga individual de la enfermedad,

e investigó las diferencias entre grupos de VH (los que son incontinentes y los que están secos). La encuesta incluyó a 5204 adultos mayores de 18 años. Se definió la VH seca como cuatro o más episodios de urgencia en las cuatro semanas previas, con una frecuencia de más de ocho veces al día o el uso de una o más conductas de afrontamiento para controlar la función vesical. La VH húmeda incluyó los mismos criterios que la VH seca, además de tres o más episodios de incontinencia urinaria en las cuatro semanas previas que no eran, claramente, episodios de incontinencia de esfuerzo. La prevalencia global de VH fue de 16.9% en las mujeres y de 16.2% en los hombres, aumentando con la edad. Los porcentajes de prevalencia global de VH seca y de VH húmeda en las mujeres fueron del 7.6 y de 9.3% respectivamente¹.

■ FACTORES DE RIESGO

Para un mismo grupo de edad, el sexo femenino tiene dos veces más riesgo en desarrollar IU y VH que el sexo masculino. Factores anatómicos como la longitud uretral, la presencia de la glándula prostática, el tamaño de la musculatura del piso pélvico y de la fascia endopélvica explican algunas de las diferencias en la incidencia de IU entre hombres y mujeres, así como en los niños.⁵ Las mujeres tienden a tener más IU de esfuerzo y mixta, aunque la proporción de hombres y mujeres con incontinencia de urgencia es aproximadamente igual.⁶

Los factores de riesgo de VH no son suficientemente conocidos y entre otros se han señalado: las enfermedades neurológicas, infecciosas, metabólicas, estrés, tabaquismo, estados peri-menopáusicos y sedentarismo. Evidencias estadísticas de diferentes autores, han señalado que existe una mayor prevalencia de VH en mujeres de raza blanca, hispánicas y asiáticas, sobre mujeres de raza negra. Se requieren estudios a futuro para establecer la influencia cultural en la incidencia de VH. Existen factores comunes en ambos sexos como enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesiones medulares y accidentes cerebro-vasculares), diabetes, obesidad, alcoholismo y tabaquismo.⁶

■ ENTIDADES ASOCIADAS A LA VH

Existen una serie de entidades clínicas y enfermedades que con frecuencia afectan al aparato genitourinario. Es fundamental que urólogos, ginecólogos, neurólogos y médicos en general conozcan estas condiciones que se superponen a factores etiológicos y manifestaciones clínicas de la VH. El objetivo es tener los conocimientos de las manifestaciones urológicas de las siguientes condiciones: infección urinaria, menopausia y climaterio,

prolапso genital e IU, neoplasias ginecológicas, neoplasias urológicas (cáncer de vejiga), litiasis urinaria, obstrucción urinaria baja, trastornos neurológicos, diabetes mellitus.⁶ Asimismo, tener la información de nuevas drogas para el manejo de la vejiga hiperactiva.⁷

■ IMPACTO ECONÓMICO

Los costos derivados de la VH en los Estados Unidos en 1995, fueron de 16.4 millones de dólares, repartidos en 12.4 millones en mujeres y cuatro millones en hombres. Esto representa aproximadamente 2% del presupuesto de salud de la población norteamericana. La VH supera en costos a otras enfermedades como la osteoporosis, el cáncer ginecológico y el de mama entre otras.⁶

■ DATOS CLÍNICOS

Los métodos básicos disponibles en todos los niveles asistenciales para el correcto diagnóstico de la vejiga hiperactiva son la anamnesis, la exploración física y el diario miccional. Una detallada anamnesis, correctamente enfocada no sólo hacia el tipo de síntomas sino también hacia posibles factores de riesgo, permitirá intuir el tipo de incontinencia y, a partir de ahí, dirigir las pruebas diagnósticas complementarias en ese sentido.

Otro dato que debe recoger la historia clínica, es el número de compresas o protectores utilizados al día por la paciente, como dato de valoración indirecta de la severidad de la vejiga hiperactiva con IU. Las características miccionales pueden evaluarse a partir de un diario miccional, en el que la paciente anota durante tres a siete días el intervalo y número de micciones al día, el volumen vaciado, los episodios de incontinencia y la causa (es decir, esfuerzo o urgencia).

La exploración física debe hacerse con la vejiga llena, con la paciente en posición de litotomía dorsal. Incluye la evaluación de los prolapsos genitales asociados, una exploración neurológica básica de la zona lumbo-sacra para valorar el tono muscular del suelo pélvano y los reflejos bulbo-cavernoso y ano cutáneo.^{1,2}

■ MORBILIDAD

La **Tabla 1** enumera las 12 principales razones por las que buscan tratamiento las mujeres con VH.¹

Si bien las manifestaciones clínicas de la VH son frecuencia, urgencia, nicturia e incontinencia urinaria, el paciente puede sufrir otras alteraciones como disfunción sexual, depresión, infecciones urinarias, incremento del riesgo de caídas y consecuentemente riesgo de fracturas, pérdida de sueño, miedo, ansiedad, entre otros. Todo obliga al paciente a modificar su actividad

Tabla 1. Razones de los pacientes para buscar tratamiento.

Razones para buscar tratamiento	N = 605	(%)
Preocupación porque el trastorno pueda empeorar	20	5
Haber tenido que empezar a usar toallas o pañal	4	3
Preocupación porque el trastorno no sea normal	12	4
Preocupación porque las fugas o pérdidas de orina sean un síntoma de enfermedad más grave	14	7
Interferencia con las actividades diarias	6	6
Preocupación porque los demás puedan notar el olor producido por las fugas o pérdida involuntaria de orina	8	8
Interferencia con las actividades físicas	5	6
Aumento de la frecuencia de las fugas o de la pérdida de orina	3	5
Interferencia con las actividades laborales	0	8
Aumento de la cantidad de las fugas o de la pérdida de orina	2	3

Datos de Coyne KS, y colaboradores. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7(4):455-63.

laboral y social, con micciones más frecuentes, restricción en consumo de líquidos, realizar actividades cerca de un baño o bien identificar la localización del mismo, vestir ropa oscura o inclusive toallas sanitarias o pañal.³

Hay una asociación entre depresión e incontinencia de urgencia en una encuesta que usó un cuestionario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*). Su prevalencia fue de 60% en paciente con incontinencia de urgencia idiopática, del 42% en pacientes con incontinencia mixta y sólo de 14% en pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo. Sigue sin aclararse hasta qué punto la VH sola contribuye a los trastornos del sueño, porque muchas personas, en particular las ancianas, refieren trastornos del sueño que no están relacionados con el componente de la nicturia de VH. Brown y colaboradores, también notaron que, como estudios precedentes habían demostrado que la incontinencia de urgencia se había asociado con frecuencia/urgencia y nicturia, el síntoma VH, y no sólo la incontinencia de urgencia, puede aumentar el riesgo de caídas y fracturas en las mujeres ancianas, hasta 26% de riesgo mayor.²

■ PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS

ESTUDIO URODINÁMICO

Considerando que lo fundamental en el diagnóstico de VH en la mujer es identificar aquellas pacientes con VH

e IU, y que el diagnóstico exacto de esto sólo es posible con un método que permita objetivar la presencia de contracciones involuntarias del detrusor en la fase de llenado, se puede resumir que los estudios urodinámicos son imprescindibles en mujeres que consultan por IU/VH⁷ (**Algoritmo 1**).

La urodinámica debe confirmar la VH y excluir la hipoactividad del detrusor. Debe valorar la acomodación vesical y evaluar el patrón de vaciado y si está alterado, diferenciar una obstrucción vesical de una hipo-contracilidad. Debe obtener una medida objetiva de la intensidad de la VH mediante los puntos de presión de fuga o la presión máxima de cierre uretral, estableciendo, si lo hubiera, el diagnóstico de deficiencia esfinteriana intrínseca. Todo lo anterior es determinante en la elección del tratamiento apropiado.⁸⁻¹⁰

■ CALIDAD DE VIDA EN VH

Hasta 67% de las mujeres con VH refieren que sus síntomas afectan a su vida diaria. De los que tenían síntomas, 60% los encontraron lo suficientemente molestos como para consultar a un médico. La frecuencia y la urgencia solas (59%) fueron motivos de consulta casi tan frecuentes como la urgencia (66%). Se considera actualmente que los principales síntomas de la VH son urgencia, frecuencia y nicturia. De hecho, se ha observado que la urgencia está relacionada de manera

importante con la calidad de vida del paciente. Sólo 27% de los que buscaron asistencia médica estaban tomando medicación para los síntomas en el momento del estudio. En un estudio de Stewart y colaboradores, se evaluó el impacto de la enfermedad mediante cuestionarios auto-administrados sobre calidad de vida, estado depresivo y calidad del sueño. Tras ajustar por las diferencias de las enfermedades concomitantes y otros factores demográficos, las mujeres que tenían VH húmeda y seca tuvieron subíndices de calidad de vida clínica y significativamente menores, más síntomas relacionados con la depresión y peor calidad del sueño.²

Recientemente se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la VH sobre la función sexual. En un estudio se usó el Índice de Función Sexual Femenina (*Female Sexual Function Index [FSFI]*) para evaluar la función sexual en 21 mujeres incontinentes pre-menopáusicas. Las puntuaciones medias del FSFI sobre, deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor de las mujeres incontinentes se compararon con 18 mujeres sanas continentales casi emparejados por edad. Con la excepción del dolor, las puntuaciones fueron significativamente menores en las mujeres incontinentes que en las mujeres sanas, lo que indica que la incontinencia urinaria reduce significativamente la función sexual en las mujeres pre-menopáusicas sexualmente activas.²

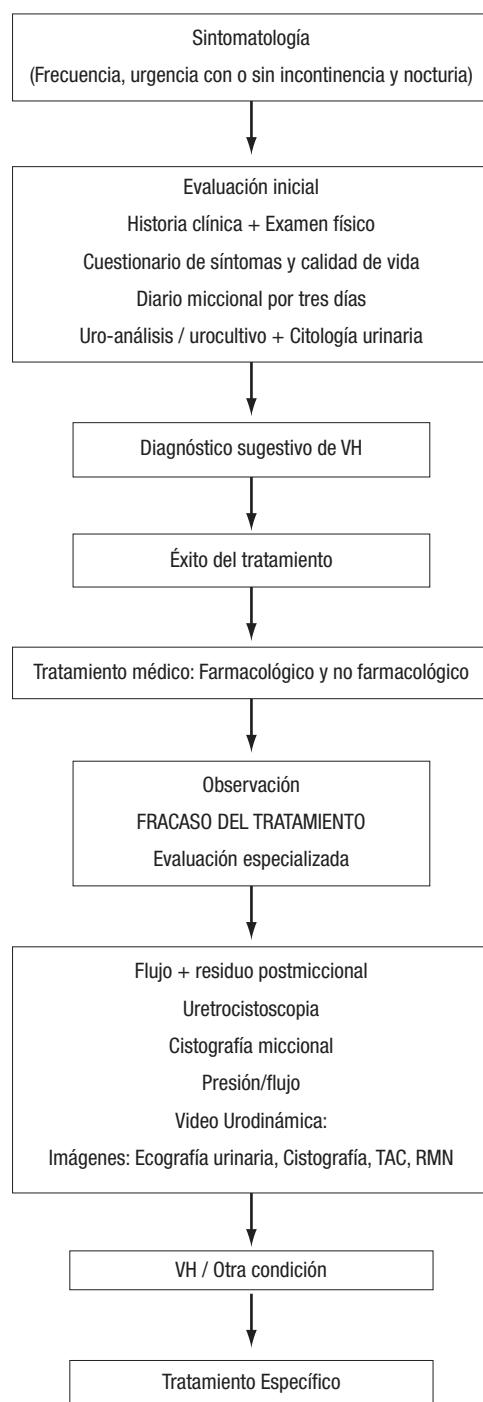
■ MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

Un tratamiento aceptable en las mujeres con sobrepeso, es la disminución del peso. En la actualidad se considera como una medida preventiva eficaz evitar la sobrecarga del suelo pélvano manteniendo un peso adecuado. Existe una asociación demostrada entre el hábito tabáquico y la VH, quizás debido al aumento de presión abdominal en la fumadora crónica.^{6,7}

Una ingesta hídrica abundante, sobre todo en las horas previas al descanso nocturno, se relaciona con un mayor número de episodios de IU. Limitar esta ingesta a partir de la merienda y reducir el consumo de sustancias excitantes (alcohol, café, té) puede tener efectos beneficiosos sobre el número de escapes, aunque no hay datos concluyentes. Las medidas destinadas a disminuir el estreñimiento, el cambio en el tipo de prendas de ropa a utilizar (cómodo y con aperturas fáciles) o la modificación de aquellos fármacos que alteran la continencia pueden ser también medidas beneficiosas.^{6,7,13-15}

■ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aunque la fisiopatología de este síndrome sigue siendo incierta, dado que la contracción del músculo detrusor



Algoritmo 1. Diagnóstico de vejiga hiperactiva.

está mediada principalmente por la estimulación que ejerce la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, el bloqueo de los mismos con fármacos antagonistas son la base del manejo farmacológico de este proceso. Existen cinco subtipos distintos de receptores muscarínicos (M1-M5). Los fármacos anticolinérgicos actúan sobre los receptores M3 y ocasionan la relajación del músculo detrusor de la vejiga, junto con el aumento del tono del esfínter interno de la uretra, lo que incrementa la capacidad vesical total. Además, los agentes anti-muscarínicos ejercen una acción local inhibitoria sobre los receptores M2 de la vía aferente vesical, bloquean los síntomas de urgencia vesical durante la fase de llenado de la vejiga y aumentan el volumen de la orina.⁴ Estudios de inmuno-precipitación de receptores han identificado la presencia de los subtipos M2 y M3 en el músculo liso detrusor; sin embargo, los subtipos M2 superan en número a los M3 en una proporción de 3:1. A pesar del predominio de los receptores M2, la evidencia sugiere que los receptores M3 son más importantes para la activación directa de la contracción del músculo liso detrusor, mientras que los receptores M2 parecen bloquear la relajación del músculo liso detrusor mediada por el receptor B-adrenérgico, facilitando así la contracción colinérgica.^{4,5}

Se ha propuesto la selectividad por el receptor muscarínico M3 como el mecanismo por el cual los antimuscarínicos proporcionan eficacia clínica para el tratamiento de la VH, mientras se reduce al mínimo la incidencia de efectos adversos y las cuestiones de seguridad relacionadas con el bloqueo de otros subtipos de receptor muscarínico. Se sugiere que evitar los receptores M1 y M2 limitaría la incidencia de efectos adversos cognitivos y cardíacos, respectivamente. Sin embargo, por desgracia, los receptores M3 se encuentran en el intestino y en las glándulas salivales, además de en la vejiga, por lo que no se reduciría la incidencia de sequedad en la boca y estreñimiento con la selectividad M3.^{4,5}

Todos provocan efectos secundarios cuando se administran a dosis terapéuticas; los de mayor frecuencia son sequedad de boca, visión borrosa y dificultad para la acomodación. Los efectos adversos tienden a ser más pronunciados en pacientes ancianos y son fármacos contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y en obstrucción del tracto urinario inferior, ya que pueden desencadenar una retención urinaria.⁴

■ CLORURO DE TROSPPIO

Es un anti-muscarínico disponible en Europa desde hace 20 años y recientemente se ha autorizado para su uso en los Estados Unidos.² Aún no está disponible en

nuestro medio.³ Posee tres propiedades farmacológicas que son distintas de las de otros anti-muscarínicos: 1) derivado de un grupo amonio cuaternario con carga positiva con actividad antiespasmódica; 2) no es metabolizado por el sistema del citocromo P-450 (CYP450) en el hígado, y 3) el 60% del trospio absorbido es excretado en la orina sin modificar, como el compuesto original farmacológicamente activo.²⁻⁵ Los otros compuestos disponibles actualmente son aminas terciarias metabolizadas por el sistema CYP450 y excretadas sin cambios o como metabolitos activos en pequeñas cantidades. Se indica a dosis de 20 mg cada 12 horas.⁴ La clasificación relativa de los anti-muscarínicos disponibles para el tratamiento de VH según la lipofilia y la facilidad potencial de cruzar la barrera hemato-encefálica se calcula que es mayor para la darifenacina, en comparación con la oxibutinina y la solifenacina, menor para la tolterodina y menor aún para el trospio.² El trospio mejora eficazmente los síntomas clave de la VH, reducción de los episodios de incontinencia de urgencia (21% de control), las micciones diarias y aumento de volumen de orina vaciada en cada micción cuatro veces.²⁻⁵ En un estudio muestra que solo el 4% de los pacientes tratados presentó sequedad de boca.² Como amina cuaternaria, el trospio no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, característica que puede ser útil en pacientes ancianos, susceptibles a los efectos anticolinérgicos centrales y que ya pueden estar tomando otros colinérgicos, aumentando así su carga colinérgica total. Tiene afinidad elevada similar para los subtipos M1, M2, M3 (principalmente), M4 y M5.²

■ CLORURO DE OXIBUTININA

Es un antimuscarínico, amina terciaria que tiene propiedades anticolinérgicas, miorrelajantes en músculo liso y anestésico local (por parecerse a aminas como la lidocaína), con cierta selectividad relativa en receptores M3 y M1, respecto a otros subtipos.²⁻⁵ Tiene un metabolito activo, la N-desetil oxibutinina, que parece ser el responsable de la sequedad de boca (61%), por su mayor afinidad por los receptores de la parótida que por los de la vejiga.² Además, en población mayor a 65 años, puede producir deterioro de la función cognitiva, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no se aconseja usarlo en esta población.^{4,5} Su eficacia en la reducción de la frecuencia miccional y de la incontinencia urinaria de urgencia es incuestionable en la literatura médica. Se ha demostrado urodinámicamente que aumenta la capacidad vesical y suaviza, o anula, la hiperactividad del detrusor y retrasa el deseo miccional inicial.² Se puede utilizar en niños a partir de los diez años; ofrece flexibilidad por sus numerosas presentaciones que incluyen formas de liberación

inmediata y prolongada, con dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg vía oral, con misma eficacia, ya sea 20 mg al día o 5 mg cada ocho horas.^{2,4} Otras vías de administración: con la instilación endovesical, se evitan los efectos sistémicos producidos por su metabolito activo. Saito y colaboradores, publicaron un estudio de seis pacientes con VH neurógena con el uso de una presentación intravesical modificada (cloruro de oxibutinina con hidroxipropilcelulosa) refractarios a tratamiento oral; revelando por cistometrografía un aumento de la capacidad vesical. Se está desarrollando un sistema de liberación lenta intravesical, que se coloca y retira por medio de cistoscopia y que libera la oxibutinina a lo largo de un mes.⁴ La vía transdérmica mantiene la misma eficacia que la vía oral, parches en presentaciones de 1.3, 2.6 y 3.9 mg, que se aplican cada tres o cuatro días. Cuenta con una baja incidencia de efectos adversos (como la sequedad de boca); sin embargo, las reacciones locales en el sitio de aplicación fueron leves, por lo general, y consistían en prurito y eritema.² Un estudio polaco evaluó la vía transrectal con 5 mg de cloruro de oxibutinina cada 12 horas; 25% de los pacientes refirieron mejoría de los síntomas de VH y solo el 13% refirió sequedad bucal de intensidad leve.² La oxibutinina es el anticolinérgico mejor estudiado para la hiperactividad del detrusor, desde la década de 1960. Con más preparados en el mercado y mayor flexibilidad posológica que cualquier otro anticolinérgico, la oxibutinina sigue siendo el tratamiento de referencia de primera línea.²

■ TOLTERODINA

Es una amina terciaria con relativamente poca lipofilia, cruce menos la barrera hematoencefálica. Antagonista competitivo por el receptor muscarínico, sin selectividad por ninguno de los cinco subtipos de receptor muscarínico (M1-M5), pero con mayor selectividad funcional hacia la vejiga que para las glándulas salivales, por ende conlleva una menor incidencia de efectos adversos, siendo la sequedad de boca en 19%, la somnolencia en 3%.²⁻⁵ La tolterodina experimenta un primer paso por el metabolismo hepático inmediato e importante, fundamentalmente por la oxidación mediada por CYP 2D6 y por la N-desalquilación mediada por CYP 3A4. Su metabolito 5-hidroximetil (5-HM) es el producto de la vía predominante CYP 2D6, y es farmacológicamente equipotente con la tolterodina.² A dosis de 2 mg cada 12 horas, reduce 60% los episodios de incontinencia, con presentación prolongada de 4 mg al día los episodios de incontinencia se reducen 71%, con un volumen miccional promedio de 21% y 24% mayor al basal.³ La tolterodina fue desarrollada en respuesta a la necesidad de un antimuscarínico más específico de vejiga, con menos efectos secundarios y pensando en la tolerancia.^{2,4,5}

■ DARIFENACINA

Es el primer agente que tiene la mayor acción antagonista selectiva sobre los receptores muscarínicos M3. Esta farmacología distintiva proporciona a este fármaco algunas características clínicas definidas con respecto a los posibles efectos secundarios. A dosis de 7.5 mg y 15 mg al día, ha demostrado su eficacia clínica en los síntomas de urgencia e incontinencia urinaria, reduciendo los episodios en 67% y 72% respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes son la sequedad de boca en 19% a 31% y estreñimiento en el 14%. No se registran efectos adversos cognitivos significativos.^{4,5}

■ SOLIFENACINA

Es una amina terciaria, antimuscarínico con mayor afinidad para receptores M3 vesicales, cuatro veces mayor que para las glándulas salivales, con inhibición de la movilización de calcio intracelular inducido por carbacol.²⁻⁵ Es el único agente antimuscarínico que ha demostrado tener un impacto positivo en la nicturia.³ A dosis de 5 mg y 10 mg al día, reduce los episodios de urgencia en 52%. Aumenta la capacidad vesical funcional y reduce la urgencia, la frecuencia y la incontinencia. En cuanto a los efectos adversos, de 7% a 23% refieren sequedad de boca, 3% estreñimiento y, con menor frecuencia, visión borrosa.²⁻⁵

■ HIDROCLORURO DE PROPIVERINA

Agente espasmolítico por acción anticolinérgica y efecto calcioantagonista, ha demostrado mejoría subjetiva en 63% de los pacientes empleando dosis de 15 mg. Un estudio multicéntrico comparó su seguridad, tolerabilidad y eficacia en niños y adolescentes, junto a oxibutinina, observando aumento de la capacidad vesical. Tiene como efectos secundarios sequedad de boca y visión borrosa de un 9% a 17%.^{4,5}

■ ADMINISTRACIÓN LOCAL DE OTROS FÁRMACOS

El tratamiento inicial de la VH se efectúa con anticolinérgicos vía oral, pero tienen con frecuencia efectos secundarios o disminuye su eficacia con el tiempo y los pacientes abandonan el tratamiento. Un enfoque terapéutico viable es la regulación a la baja de los nervios sensitivos, tratándolos con neurotoxinas (vainiloides), como la capsaicina o resiniferatoxina, y cannabinoides. Actúan a través de la desensibilización de las fibras tipo C aferentes vesicales. La resiniferatoxina es un análogo de la capsaicina pero unas 1000 veces más potente. Tras su instilación en la vejiga se consigue una mejoría

clínica y urodinámica en la hiperactividad vesical de tipo neurógeno de 53% al 83%.¹ Sin embargo la naturaleza hidrófoba de estas neurotoxinas requiere el uso de etanol como cosolvente y de solución salina como vehículo de instilación en la vejiga. El etanol produce inflamación en diferentes tejidos. Estudios recientes han demostrado la superioridad de los solventes no alcohólicos para los vainiloides, sobre los solventes alcohólicos. También se han utilizado liposomas para tratar de superar la insolubilidad acuosa de los vainiloides.²

■ PROMESA DE AGONISTAS DEL ADRENORRECEPTOR B-3

En el músculo detrusor hay adrenorreceptores beta (B-AR), cuya función puede ser mediar en la relajación del detrusor durante el almacenamiento de la orina. Se han identificado tres subtipos, de los cuales se analiza el posible uso de los agonistas B3-AR en el tratamiento de la VH.² Un estudio demostró que estos agonistas aumentan la capacidad vesical, reducen la excitabilidad del músculo detrusor, moderando la actividad aferente vesical, con un bajo riesgo de afectar el vaciamiento vesical.⁶

■ ESTIMULACIÓN DEL NERVIO SACRO (ENS) EN LA VH

En la supresión de la hiperactividad vesical por ENS pueden estar implicados varios mecanismos reflejos. Las vías aferentes que se proyectan a la médula sacra pueden inhibir los reflejos vesicales por dos mecanismos: 1) inhibición de la transmisión interneuronal sacra, y 2) inhibición directa de las neuronas preganglionares vesicales de la rama eferente del circuito del reflejo de la micción. Esta acción evita la micción involuntaria (refleja) pero no suprime, necesariamente, la micción voluntaria. Los estudios reportan una eficacia de los síntomas de 50% a 70%. Cuando fallan los tratamientos conservadores de la VH, esta técnica mínimamente invasiva ofrece un tratamiento seguro, fiable y duradero de la disfunción del tracto urinario inferior.²

■ TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Aislada por primera vez por van Ermengem en 1897, la toxina botulínica (NtBo) es la toxina biológica más potente conocida. Hay tres preparados de NtBo disponibles comercialmente; dos de ellos son de neurotoxina de tipo A y el tercero es de tipo B. Aunque son producidas por la misma bacteria, *Clostridium botulinum*, tienen dosis y potencia diferentes y, por tanto, no son intercambiables. En 1999, Stohrer y colaboradores describieron por primera vez la utilización de la NtBo-A para tratar la VH. Desde entonces, la comunidad científica dispone ya de varios artículos y resúmenes revisados por expertos.^{2,8,9,15-21}

■ MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA

En la terminación nerviosa motora la NtBo produce una quimiodenervación temporal a través de los siguientes pasos: 1) La toxina se une a aceptores de las terminaciones colinérgicas. 2) La molécula es internalizada en el citoplasma de las terminaciones nerviosas en su propia vesícula. 3) Cuando está en el interior del nervio, la NtBo interfiere con la exocitosis de las vesículas colinérgicas, lo que produce quimiodenervación y reducción de las contracciones nerviosas. 4) Las proteínas de clivaje específicas de NtBo (SNAP-25 para la NtBo-A y VAMP para la NtBo-B) son responsables del acople y de la fusión de la vesícula de acetilcolina a la membrana presináptica, lo que interfiere a su vez con la liberación del neurotransmisor y produce relajación muscular. 5) Con el tiempo, se produce la gemación terminal. Estos brotes aterrizzan y forman uniones neuromusculares transitorias de bajo nivel que liberan acetilcolina. 6) Por último, se restablece la placa funcional terminal original y los brotes regresan. En este punto volverán los síntomas en algunos pacientes.^{2,10}

La combinación de gemación y reactivación (posibilidad de liberar acetilcolina y, posiblemente, otros neuromensajeros) temporales de la terminación nerviosa original es la responsable de la finalización de la actividad terapéutica.^{2,11,22-25}

■ EFECTO COLINÉRGICO EFERENTE

El éxito clínico de las inyecciones intradetrusor de NtBo está apoyado por la investigación en ciencias básicas que demuestra la eficacia de la NtBo sobre los nervios autónomos. Smith y colaboradores encontraron importantes reducciones de la liberación de acetilcolina marcada en vejigas de ratas normales a las que se les había inyectado NtBo-A, tras estimulación de alta, pero no de baja frecuencia. Somogyi y colaboradores mostraron que los mecanismos facilitadores presinápticos muscarínicos están regulados al alta en las terminaciones nerviosas colinérgicas de vejigas LME (lesión medula espinal), provocando una mayor respuesta contráctil relativa a frecuencia de estimulación menores. Si existen relaciones similares en las vejigas humanas, la NtBo-A puede ser un tratamiento eficaz de las contracciones no inhibidas no vaciantes, características de todas las formas de hiperactividad del detrusor.^{2,17,24-26}

■ EFECTO COLINÉRGICO AFERENTE

La eficacia de la NtBo en condiciones de hiperactividad del detrusor puede deberse a un efecto inhibidor sobre el músculo detrusor. Algunos efectos del fármaco también pueden ser mediados por la alteración de la entrada

afferente (sensitiva). Además de recibir inervación colinérgica, también se ha demostrado que el urotelio humano libera acetilcolina en reposo. Por consiguiente, la acetilcolina, liberada por el urotelio y que actúa sobre las poblaciones cercanas de receptor muscarínico (urotelio o nervios aferentes) o las fuentes neuronales de acetilcolina que se unen a los receptores muscarínicos del urotelio o de los nervios aferentes, podría tener un importante impacto sobre la entrada sensitiva vesical al sistema nervioso central, y puede actuar sobre ella el tratamiento con NTBo.^{2,12}

■ CUESTIONARIOS DE VALIDACIÓN DIAGNÓSTICA

En la búsqueda de aplicación de cuestionarios diagnósticos adaptados a nuestra región y lenguaje, se propone el siguiente instrumento para el diagnóstico de vejiga hiperactiva con la intención que sea validado en un futuro cercano. La implicación de estos instrumentos de autoevaluación diagnóstica es la toma de conciencia por parte del paciente (al aportar información que será de ayuda en el diagnóstico) y la corta inversión del tiempo que toma para completarlos. Por otro lado, las respuestas informadas por el paciente son básicas para evaluar por completo el impacto de la molestia de los síntomas y calidad de vida, así como el tratamiento de la VH.^{5,6,27}

■ CUESTIONARIO DE SALUD DE KING'S

El cuestionario de salud de King's desarrollado por Kelleher y Cardozo en el hospital del King's Collage (*King's Health Questionnaire*), en Gran Bretaña, es un cuestionario para la evaluación del impacto de la incontinencia urinaria sobre la calidad de vida que también incorpora la evaluación objetiva de algunos síntomas urinarios. Evalúa 10 dominios relacionados con la calidad de vida y los síntomas urinarios, ofrece confiabilidad y validez apropiada para hombres y mujeres. Resulta útil para la evaluación de la calidad de vida de las mujeres incontinentes con vejiga hiperactiva que reciben atención en distintos niveles asistenciales y para evaluar los resultados de distintos tratamientos aplicados ya que, todas las dimensiones del cuestionario, fueron sensibles a los cambios después del tratamiento.²⁸ Un puntaje de 0 a 30 IU leve, 33 a 47 moderado, 47 a 64 severo, un puntaje mayor a 47 es indicación de una severa alteración en la calidad de vida (**Tabla 2**).

La VH no es un proceso de riesgo vital como tal, pero deteriora significativamente la calidad de vida de los pacientes, limitando su autonomía y reduciendo su autoestima e inclusive llegando a estados depresivos.

Tabla 2. Cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida (POTENZIANI-QOL-HV-26, 2005).

PUNTUACIÓN FINAL	
Afectación leve (mínima) de su calidad de vida	(QOL) = 0 a 10 puntos
Afectación moderada de su calidad de vida puntos	(QOL) = 11 a 26
Afectación intensa de su calidad de vida	(QOL) = 27 a 52 puntos

La afectación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) por la VH puede incluso ser mayor que la provocada por algunas enfermedades crónicas como diabetes mellitus o hipertensión arterial, entre otras.

En nuestro servicio no contamos en el proceso de valoración de pacientes con diagnóstico de vejiga hiperactiva de métodos específicos que evalúen la afectación en su calidad de vida, lo que constituye un parámetro sumamente importante para tomar la decisión de los pacientes candidatos a tratamiento conservador o no conservador (quirúrgico) y su correlación con el diagnóstico clínico y urodinámico. Por lo tanto, consideramos necesario realizar este estudio para integrar a la práctica de nuestra consulta diaria cuestionarios que valoren el impacto en la calidad de vida antes y después del tratamiento quirúrgico con la técnica de aplicación de toxina botulínica tipo A en el manejo de vejiga hiperactiva refractaria a manejo farmacológico que se realiza en nuestro servicio en la clínica de neurourología y disfunción del piso pélvico. Se intenta comprobar que la selección de pacientes con este diagnóstico en nuestro servicio y que son sometidas a la técnica quirúrgica antes mencionada es la adecuada y adicionalmente poder identificar el impacto en sus parámetros de calidad de vida relacionados con la salud (King's y cuestionario de vejiga hiperactiva).

La justificación de realizar el presente estudio fue el de ofrecer un mejor modelo de atención médica a todas las pacientes que son atendidas en el servicio al incorporar a la práctica diaria cuestionarios que incluyan la valoración de la calidad de vida, estado de salud, de incontinencia urinaria, tal como se ha realizado en otras instituciones de países desarrollados. Adicionalmente esto permitirá mejorar la selección de pacientes que requieran este tipo de manejo clínico. Creemos que la introducción de pruebas específicas al realizar diagnóstico de VH en las pacientes con sospecha de dicha patología, permitirá hacer una mejor selección para que sean sometidas a un procedimiento quirúrgico en caso

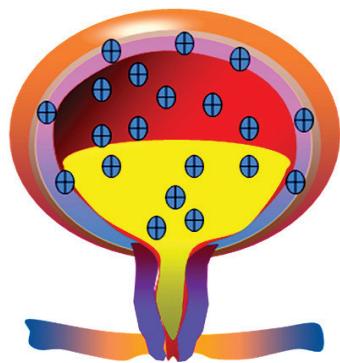


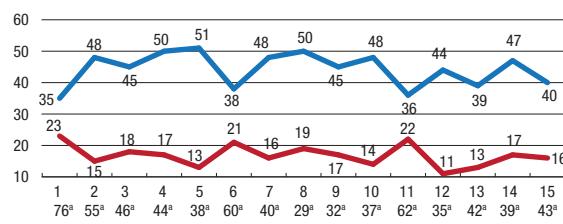
Imagen 1. Aplicación mediante aguja flexible de 23 Ga/8 mm de 35 cm de largo por 5 French, de las 100 UI repartidas en 30 localizaciones de toda la superficie del músculo detrusor.

Tabla 3. Cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida Potenziani.

Paciente	Cuestionario VH Potenziani previo	Cuestionario VH Potenziani pos toxina	Estadísticas descriptivas 3		
			N	CVHPrev	CVPos
1. 76 ^a	35	23	Válidos	15	15
2. 55 ^a	48	15	Faltantes	0	0
3. 46 ^a	45	18	Media	44.2667	16.8000
4. 44 ^a	50	17	Mediana	45.0000	17.0000
5. 38 ^a	51	13	Moda	48.00	17.00
6. 60 ^a	38	21	Desviación Est.	5.35146	3.42679
7. 40 ^a	48	16	Varianza	28.638	11.743
8. 29 ^a	50	19	Rango	16.00	12.00
9. 32 ^a	45	17	Mínimo	35.00	11.00
10. 37 ^a	48	14	Máximo	51.00	23.00
11. 62 ^a	36	22			
12. 35 ^a	44	11			
13. 42 ^a	39	13			
14. 39 ^a	47	17			
15. 43 ^a	40	16			

Correlaciones 3			
CVHPrev		CVH Prev	CV Pos
	Correlación Pearson	1	-.515*
	Sig. (bilateral)		.050
CVPost	N	15	15
	Correlación Pearson	-.515*	1
	Sig. (bilateral)	.050	
	N	15	15

*La correlación es significativa al nivel de 0.05 (bilateral).



- Primer Cuestionario de VH y calidad de vida Potenziani (previo a la toxina): 35 a 51 puntos con un promedio de 45 puntos.
- Segundo Cuestionario de VH y calidad de vida Potenziani (pos toxina): 11 a 23 puntos con un promedio de 17 puntos.

Presentaron una mejoría de 66.6% en promedio de sus síntomas de VH.

Imagen 2. Puntaje del Cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida Potenziani.

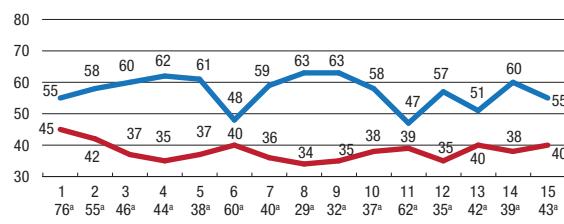
de fracaso farmacológico con el objeto de restablecer sus parámetros de calidad de vida y urodinámicos.

"La aplicación de toxina botulínica tipo A en vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento farmacológico, consideramos, mejorará significativamente los parámetros de calidad de vida y urodinámicos de las pacientes"

A diferencia de otros estudios encontrados en la literatura que manejan 200 UI, nosotros manejaremos 100 UI, con lo cual se espera obtener resultados similares a estudios anteriores.

Nuestro objetivo principal fue el evaluar la eficacia de la aplicación de toxina botulínica tipo A en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento farmacológico mediante los parámetros de calidad de vida y urodinámicos. Otros objetivos son:

- Poder identificar los beneficios del manejo con toxina botulínica tipo A, validados sobre los cuestionarios de calidad de vida y vejiga hiperactiva.
- Comparar los beneficios del manejo con toxina botulínica tipo A mediante los parámetros urodinámicos principalmente afectados en la VH (Primer deseo miccional y Capacidad vesical).
- Mejorar la toma de decisiones clínicas y terapéuticas al valorar el impacto en la salud del paciente con el diagnóstico de vejiga hiperactiva.
- Incorporar en la práctica diaria de nuestro servicio cuestionarios que valoren de manera rápida, eficaz y verídica el impacto en la calidad de vida de patologías tan severas como la vejiga hiperactiva.
- Ofrecer en nuestro servicio una mejor atención de calidad según los estándares internacionales de salud.
- Aportar a la investigación porque amplía el campo del conocimiento con la incorporación del sentir del paciente mediante estrategias y métodos procedentes de otras disciplinas como la



- 1er Cuestionario de Salud King's previo a la toxina: 47 a 63 puntos con un promedio de 55 puntos.
- 2do Cuestionario de Salud King's post toxina: 34 a 45 puntos con un promedio de 40 puntos.

Presentaron una mejoría del 25.4% en promedio de su calidad de vida.

Imagen 3. Puntaje del Cuestionario de salud de King's.

psicometría, mediante el diseño y la construcción de cuestionarios y encuestas.

MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal analítico realizado en el Servicio de Urología del Hospital General de México en un lapso de seis meses. Se aplicaron cuestionarios para evaluar la calidad de vida de las pacientes: Cuestionario de Salud de King's y Cuestionario de Vejiga Hiperactiva y Calidad de vida Potenziani y se tomaron parámetros urodinámicos pre y pos-aplicación de 100 UI de toxina botulínica tipo A.

Población y tamaño de muestra: Un total de 15 pacientes del sexo femenino con edades comprendidas entre los 29 y 76 años con VH refractaria a manejo farmacológico son tratadas mediante la aplicación de inyección vía cistoscópica de toxina botulínica tipo A en el detrusor. Dos pacientes se presentan con VH de tipo neurológica (Enfermedad de Parkinson). Todas las pacientes presentaron síntomas clínicos y urodinámicos de moderados a severos de VH con una importante afectación en su calidad de vida, y que no mejoraron con los tratamientos conservadores y farmacológicos, por lo que se les ofreció esta alternativa. VH refractaria fue definida como un inadecuado control de los síntomas después de dos o más intentos de farmacoterapia y uno o más tratamientos de primera línea para Vejiga Hiperactiva. Se realizó consentimiento informado y se solicitó autorización a las pacientes, después de explicarles la técnica de administración y de los posibles efectos secundarios, en especial de la posibilidad de requerir cateterismos intermitentes o valorar nueva aplicación tras seis meses de evolución y regreso de los síntomas.

El servicio de almacén y mezclas de nuestro hospital, proporcionó las dosis de toxina botulínica tipo A,

Tabla 4. Cuestionario de salud King's.

Paciente	Cuestionario King's previo	Cuestionario King's post toxina
1. 76 ^a	55	45
2. 55 ^a	58	42
3. 46 ^a	60	37
4. 44 ^a	62	35
5. 38 ^a	61	37
6. 60 ^a	48	40
7. 40 ^a	59	36
8. 29 ^a	63	34
9. 32 ^a	63	35
10. 37 ^a	58	38
11. 62 ^a	47	39
12. 35 ^a	57	35
13. 42 ^a	51	40
14. 39 ^a	60	38
15. 43 ^a	55	40

Estadísticos 4			
		King prev	King pos
N	Válido	15	15
	Faltantes	0	0
Media		57.1333	38.0667
Mediana		58.0000	38.0000
Moda		55.00a	35.00a
Rango		16.00	11.00
Mínimo		47.00	34.00
Máximo		63.00	45.00

Correlaciones 4			
		King prev	King pos
Kingprev	Correlación Pearson	1	-.570*
	Sig. (bilateral)		.027
Kingpost	N	15	15
	Correlación Pearson	-.570*	1
	Sig. (bilateral)	.027	
	N	15	15

*La correlación es significativa al nivel de 0.05 (bilateral).

utilizándose la presentación de 100 UI. En quirófano se realizó la dilución de las 100 UI en 8 mL de solución salina al 0,9%. Se toman 4 mL en una jeringa de 20 mL y se diluyen con otros 11 mL de solución salina, dando 15 mL, dos jeringas, en total 30 mL, donde cada mL contiene 3.3 unidades. Vía cistoscópica y llenando vejiga con 100 mL de solución salina, se aplica mediante aguja flexible de 23 Ga/8 mm de 35 cm de largo por 5 French, las 100 UI repartidas en 30 localizaciones de toda la superficie del músculo detrusor. Se respeta, no se inocula, las proximidades de los orificios ureterales, a 1 cm de distancia de estos. Las pacientes son dadas de alta al día siguiente (**Imagen 1**).

Todas las pacientes fueron evaluadas previamente al tratamiento y a los dos y tres meses posteriores a la aplicación mediante historia clínica, diario miccional, urodinámica y evaluación con los cuestionarios de vejiga hiperactiva y calidad de vida (potenziani-QOL-HV-26,2005) y el cuestionario de salud King's.

Se incluyeron:

1. Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de VH neurogénica o idiopática mediante parámetros clínicos y urodinámicos.
2. Pacientes con o sin incontinencia de esfuerzo aunados a VH.
3. Pacientes que acepten contestar los cuestionarios propuestos.

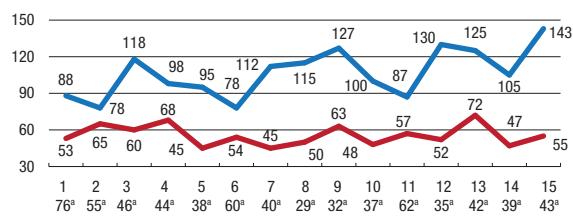
Fueron excluidas de la muestra pacientes:

1. Con cirugía previa del piso pélvico.
2. Con diagnóstico de incontinencia Urinaria y Cistotele.
3. Que han recibido otras técnicas de instilación vesical usadas.
4. Con antecedente de neuro-modulación.
5. Que requerían de otro procedimiento quirúrgico para su patología.

Análisis estadístico: Se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 16 para Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*). Se utilizaron pruebas de análisis descriptivos por medio de porcentajes y promedios. Para las pruebas inferenciales se utilizó, el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba de Wilcoxon, para relacionar las variables de estudio. Se consideró significancia estadística si $p < 0.05$.

■ RESULTADOS

El estudio realizado incluyó a 15 pacientes con edades entre los 29 y los 76 años, con una media de edad de 45.2 años. Cabe destacar que las 15 pacientes presentaron una mejoría clínica y urodinámica, siendo ésta mayor en pacientes menores de 50 años. Para evaluar



■ Primer deseo miccional en mL (urodinámico) previo a la toxina: 50 a 72 mL con un promedio de 61 mL.
 ■ Primer deseo miccional en mL (urodinámico) post toxina: 78 a 143 mL con un promedio de 110 mL.
Presentaron una mejoría de 80.3% en promedio, respecto a la cantidad de orina para el primer deseo miccional.

Imagen 4. Capacidad en mL al primer deseo miccional (urodinámico).

la eficacia clínica revisamos el cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida Potenziani (**Tabla 3, Estadísticos 3 y Correlaciones 3**) donde hubo cambios en el puntaje de los diversos dominios, principalmente en la disminución o el nulo uso de protectores, así como en la nicturia y la urgencia miccional (**Imagen 2**).

Como consecuencia de la mejoría clínica, todas presentaron también mejoría en la calidad de vida (**Tabla 4, Estadísticos 4 y Correlaciones 4**), reflejado en el puntaje en el cuestionario de salud de King's, donde en todos los dominios mejoraron (**Imagen 3**).

En cuanto a la evaluación urodinámica (**Tabla 5, Estadísticos 5**), se valoraron dos parámetros importantes que se ven afectados en esta entidad, volumen al primer deseo miccional y la capacidad vesical máxima (**Imagen 4**). En todas las pacientes, principalmente menores de 50 años, mejoraron la capacidad de orina para presentar el primer deseo miccional (DM).

En la **Tabla 6 (Estadísticos 6 y Correlaciones 6)** se observa que en todas las pacientes presentan importante mejoría respecto a la capacidad vesical total (**Imagen 5**). Las pacientes 1 y 11 son las que presentan Enfermedad de Parkinson; se observa que presentaron una mejoría significativa.

■ DISCUSIÓN

La VH es una patología de alta prevalencia en países desarrollados, en nuestro medio, existen una variedad de cuestionarios sobre calidad de vida, sin embargo, no se aplican por cuestiones particulares de cada clínico. Sin el uso de los mismos resulta subjetivo evaluar la respuesta terapéutica. En la práctica se encuentran pacientes con clínica severa y escasa mejoría a los fármacos anticolinérgicos o simplemente no los toleran por diversas causas por lo que requieren tratamientos alternativos.^{4,21}

Tabla 5. Comparación de la capacidad vesical al primer deseo miccional.

Paciente	1er DM prev (mL)	1er DM post (mL)
1 76 ^a	53	88
2 55 ^a	65	78
3 46 ^a	60	118
4 44 ^a	68	98
5 38 ^a	45	95
6 60 ^a	54	78
7 40 ^a	45	112
8 29 ^a	50	115
9 32 ^a	63	127
10 37 ^a	48	100
11 62a	57	87
12 35 ^a	52	130
13 42 ^a	72	125
14 39 ^a	47	105
15 43 ^a	55	143

Estadísticos 5			
N	Válido Faltantes	DM previo	DM post
		15	15
		0	0
Media		55.6000	106.6000
Mediana		54.0000	105.0000
Moda		45.00	78.00
Rango		27.00	65.00
Mínimo		45.00	78.00
Máximo		72.00	143.00

La electro-estimulación del suelo pélvano, si se efectúa a baja frecuencia, provoca relajación del detrusor (provoca aferencia sensitiva con eferencia inhibidora a través del nervio hipogástrico) que en algunos trabajos mejoran la VH. Actualmente se practica electroestimulación y bio-feedback como refuerzo a los ejercicios del suelo pélvano en pacientes con incontinencia de esfuerzo leve a moderada.^{1,7} De los fármacos intravesicales se destacan los vainiloides: capsaicina y resiniferatoxina; actúan a través de la de-sensibilización de las fibras tipo C aferentes vesicales.^{1,2,6} La toxina botulínica tipo A se utilizó inicialmente para los pacientes con vejiga neurógena: en la disinergeria vesicoesfinteriana

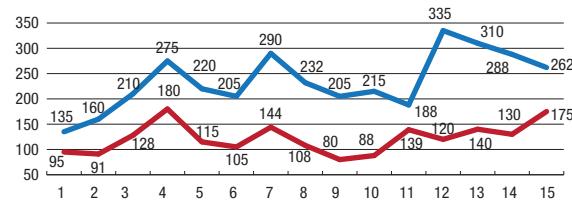
Tabla 6. Comparación de la capacidad vesical total.

Paciente	CVT prev (mL)	CVT post (mL)
1 76 ^a	95	135
2 55 ^a	91	160
3 46 ^a	128	210
4 44 ^a	180	275
5 38 ^a	115	220
6 60 ^a	105	205
7 40 ^a	144	290
8 29 ^a	108	232
9 32 ^a	80	205
10 37 ^a	88	215
11 62 ^a	139	188
12 35 ^a	120	335
13 42 ^a	140	310
14 39 ^a	130	288
15 43 ^a	175	262

Estadísticos 6			
		CVprev	CVpos
N	Válido	15	15
	Faltantes	0	0
Media		122.5333	235.3333
Mediana		120.0000	220.0000
Moda		80.00a	205.00
Rango		100.00	200.00
Mínimo		80.00	135.00
Máximo		180.00	335.00

Correlaciones 6			
		CVprev	CVpos
CVprev	Correlación Pearson	1	.558*
	Sig. (bilateral)		.030
	N	15	15
CVpost	Correlación Pearson	.558*	1
	Sig. (bilateral)	.030	
	N	15	15

*La correlación es significativa al nivel de 0.05 (bilateral).



■ Capacidad vesical total en mL (urodinámico) previo a la toxina:
80 a 180 mL con un promedio de 122 mL.
■ Capacidad vesical total en mL (urodinámico) post toxina:
135 a 335 mL con un promedio de 235 mL.
Presentaron una mejoría del 92.6% en promedio respecto a la capacidad vesical total.

Imagen 5. Capacidad vesical total en mL (urodinámico).

mediante la inyección de la toxina en el esfínter externo y en la hiperactividad vesical neurógena mediante su administración en la pared del detrusor.^{7,12}

En los últimos años se han publicado artículos en VH neurógena y no neurógena que demuestran su eficacia.^{10,15,19,22,24-26} El mecanismo de acción más conocido de la toxina es a nivel de la unión neuromuscular inhibiendo la liberación de acetilcolina dando lugar a una parálisis transitoria de la musculatura.^{1,3,7,8,12} En la mayoría de centros se prepara la solución diluyendo 100 UI de toxina en 10 mL, administrándose en el detrusor un total de 200 UI repartidas en 20 puntos, inyectando en cada punto un mL, es decir 10 UI de toxina.¹

En este estudio inoculamos una dilución en la que cada mL equivale a 3.3 UI de toxina. Tras su administración el efecto se inicia a las 24 a 48 horas, con una duración variable que oscila entre los tres y nueve meses, aunque en la mayoría de los estudios realizados suele alcanzar los nueve meses.¹

La mayoría de nuestras pacientes mencionan que el efecto se inició a las 48 horas de la administración de la toxina. Observaron respuesta clínica todas las pacientes, siendo mayor el beneficio en las pacientes menores de 50 años, y la mejoría clínica persistió a los tres meses en todas las pacientes. Es un procedimiento bien tolerado y no se han descrito hasta este momento efectos secundarios importantes. Puede presentarse hematuria leve, dolor pélvico y disuria autolimitadas. Al igual que en otras publicaciones tras la administración de la toxina se produce una mejoría clínica que reflejan las pacientes en el cuestionario de VH y calidad de vida Potenziani, así como cambios en el estudio urodinámico (aumenta el volumen al primer deseo y aumenta la capacidad vesical).

■ CONCLUSIONES

Después de haber realizado el análisis estadístico de los resultados mediante el programa SPSS versión 16 al correlacionar las variables de acuerdo al coeficiente de Pearson y evaluar la relación entre ellas con una p de 0.05 y haber realizado gráficas comparativas entre los puntajes previos y posteriores en cada una de las categorías podemos afirmar que el tratamiento con toxina botulínica tipo A, resultó ser eficaz en todas las pacientes con vejiga hiperactiva refractaria al manejo farmacológico sometidas a dicho procedimiento, siendo prometedor su aplicación intravesical aunque todavía existen muy pocos datos de los ensayos controlados sobre beneficios y seguridad en comparación con otras intervenciones.

No se encontraron efectos secundarios relevantes. Se observó que en pacientes jóvenes, menores a 50 años, se presentó mayor mejoría de los síntomas lo que se vio reflejado en una disminución importante en el puntaje de los cuestionarios, así como en los estudios urodinámicos al aumentar la capacidad vesical total y la capacidad para el primer deseo miccional; no así en las pacientes mayores a 50 años, donde se observó menor reducción del puntaje en los síntomas clínicos y parámetros urodinámicos.

La mayoría de los estudios en la literatura publicada manejan dosis de 200 a 300 UI de toxina botulínica tipo A aplicadas al detrusor. En nuestro estudio observamos beneficio importante con dosis de 100 UI. Adicionalmente, la mayoría de las pacientes continuaron hasta los cinco meses con la mejoría inicial tras la aplicación de la toxina botulínica. Sin embargo, todavía no se ha demostrado la dosis óptima de toxina botulínica tipo A para su mayor eficacia y seguridad. Es importante recordar que la aplicación de la toxina en el tracto urinario inferior aún no está aprobada por todas las agencias reguladoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebassa M, Conde G, Cholvi M, et al. Nuevo tratamiento para la vejiga hiperactiva. Experiencia inicial en el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria con toxina botulínica tipo A. *Medicina Balear* 2007;22:28-33.
2. Shachi T, Catherine A, Thomas Ph, et al. Vejiga hiperactiva: epidemiología morbilidad. *Urol Clin N Am* 2006;33:433-438.
3. Dae K, Catherine A, Thomas Ph, et al. Argumentos para la aplicación vesical de toxina botulínica. *Urol Clin N Am* 2006;33:503-510.
4. Feria G, Castillejos R, Arroyo J. Vejiga hiperactiva. *Rev Mex Urol* 2005;65: 50-54.
5. Diokno A, Ingber M, Nitti V, et al. Oxibutinina, tolterodina, Cloruro de trospio, darifenacina y solifenacina en el tratamiento de vejiga hiperactiva. *Urol Clin N Am* 2006;33:439-490.
6. Madersbacher H, Murtz G, Alloussi S, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2008;24:450-455.
7. Dávila H, Nieves L, Arocha J. Primer consenso venezolano en vejiga hiperactiva. *Soc Ven Urol. Caracas* 2005.
8. Drake MJ. Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13(3):431-46.
9. Duthie J, Wilson DL, Herbison GP, et al. Inyecciones de toxina botulínica para adultos con síndrome de vejiga hiperactiva. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18;(3):CD005493.
10. Giannantoni A, Mearini E, Santianello F, et al. Botulinum A toxin in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: a consolidated field of application. *BJU Int* 2008;102:2-5.
11. Marcus J, Drake. Mechanisms of action intravesical botulinum treatment in refractory detrusor overactivity. *BJU Int* 2008;102:11-16.
12. Dirk De Ridder. Botulinum toxin: future developments. *BJU Int* 2008;102:20-22.
13. Schmid D, Roy T, Sulser D, et al. Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic overactivity. *BJU Int* 2008;102:7-10.
14. Sangster Ph, Kalsi V. Health economics and intradetrusor injections of botulinum for the treatment of detrusor overactivity. *BJU Int* 2008;102:17-19.
15. Giannantoni A, Mearini E, et al. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: Clinical and urodynamic results. *Eur Urol* 2009;55(3):705-11.
16. White W, Pickens R, et al. Short-term efficacy of botulinum toxin A for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol*. 2008;180 (6):2522-6.
17. Sai A, Sangster P, Kalsi V, et al. Assessment of urodynamic and detrusor contractility variables in patients with overactive bladder syndrome treated with botulinum toxin-A: is incomplete bladder emptying predictable? *BJU Int* 2009;103:5,630-4.
18. Shabot A, Drake M. Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. *Curr Urol Rep*. 2008;9(6):445-51.
19. Ghalayini I, Al-Ghazo M, Elsasser Z. Is efficacy of repeated intradetrusor botulinum toxin type A (Dysport®) injections dose dependent? Clinical and urodynamic results after four injections in patients with drug-resistant neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(4):805-13.
20. Rapp D, Lucioni A, Katz E, et al. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology*. 2004;63(6):1071-5.
21. 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(1):177-85.
22. Patel A, Patterson J, Chapple C. Botulinum toxin I njections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol*. 2006;50(4):684-709.
23. Sahai A, Khan M, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2007;177(6):2231-6.
24. Kalsi V, Apostolidis A Gonzales G, et al. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2008;54(1):181-7.
25. Botulinum toxin-A for idiopathic overactivity of the vesical detrusor: a 2-year follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(7):905-9.
26. Flynn M, Amundsen C, et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009;181(6):2608-15.
27. Potenziani B, JC. Vejiga hiperactiva. Actualización 2005, CD Educación médica continua. Lithomedia Mayo 2005.
28. Espuña M, Puig M. Síntomas del tracto urinario inferior en la mujer y afectación de la calidad de vida. Resultados de la aplicación del King's Health Questionnaire. *Act Urol Esp*. 2006;30(7):684-91.