



## EDITORIAL

# ¿Cuál es el papel de la onabotulinumtoxina para el tratamiento del complejo de síntomas de vejiga hiperactiva en 2016?



Christopher Chapple <sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Royal Hallamshire Hospital

<sup>b</sup> Profesor honorario, University of Sheffield

<sup>c</sup> Profesor visitante, Sheffield Hallam University

<sup>d</sup> Secretario General, Asociación Europea de Urología



## ¿Todos los «botox» son iguales?

La bacteria *Clostridium botulinum* produce varios serotipos de toxina botulínica (de BTX-A hasta BTX-G). La más utilizada y estudiada es la BTX-A, que consiste en una cadena ligera (50 kDa) y una cadena pesada (100 kDa) unidas por un enlace disulfuro lábil. Las diferentes formulaciones de BTX-A existen debido a los diferentes procesos de aislamiento, extracción y purificación de las empresas de fabricación.

Correo electrónico: [c.r.chapple@sheffield.ac.uk](mailto:c.r.chapple@sheffield.ac.uk)

Estas incluyen Botox® (Allergan Pharmaceuticals, Irvine, EE. UU.), Dysport® (Ipsen Biopharm Ltd, Slough, Reino Unido), Xeomin® (Merz Pharmaceuticals UK Ltd, Herts, Reino Unido), Prosigne® (Lanzhou Biological Products Institute, Lanzhou, China) y PurTox® (Mentor Corporation, Madison, EE. UU.). A pesar de ser el mismo serotipo, la eficacia y la seguridad de cada formulación varían y las formulaciones no pueden ser consideradas como equivalentes genéricos<sup>1,2</sup>. Para reflejar esto, la FDA ha definido una nueva terminología para las diferentes formulaciones de la toxina botulínica: Botox® se denomina «onabotulinumtoxina», Dysport® se denomina «abobotulinumtoxina» y Xeomin®, «incobotulinumtoxina». Este artículo revisará los últimos desarrollos relacionados con la onabotulinumtoxina, ya que en este momento no tenemos licencia para usar ninguno de los otros agentes en el tratamiento de la hiperactividad vesical.

## ¿Cómo funciona?

La opinión clásica es que la BTX-A actúa mediante el bloqueo de la transmisión de los impulsos nerviosos donde la acetilcolina sea el principal neurotransmisor, provocando parálisis muscular. La cadena pesada se une a gangliósidos complejos ubicados en los terminales nerviosos presinápticos en la unión neuromuscular y facilita la internalización de la cadena ligera neurotóxica. Esto entonces separa las proteínas SNARE (SNAP-25, VAMP y sintaxina), lo que provoca la inhibición de la liberación vesicular de la acetilcolina dependiente de SNARE desde la terminal presináptica de las

placas terminales motoras<sup>3</sup>. Las proteínas SNARE defectuosas permanecen en la terminal nerviosa durante unos meses y pueden ser responsables de la duración sostenida de la actividad. Un trabajo reciente ha sugerido que de hecho la eficacia terapéutica deseada se consigue mediante una acción sobre el sistema sensorial aferente. Pruebas de laboratorio han demostrado que la BTX-A también bloquea otros neurotransmisores, tales como el ATP, la sustancia P, los receptores P2X<sub>3</sub> y TRPV1 y estudios funcionales recientes que examinan la señalización aferente después de la aplicación de la toxina botulínica en un modelo animal han apoyado que el efecto sobre el sistema aferente es de fundamental importancia<sup>4,5</sup>.

### ¿Cuál es la evidencia clínica para un efecto sobre la vejiga hiperactiva?

Muchos trabajos se han centrado en la dosis más adecuada de la onabotulinumtoxinA para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (VH); una unidad (1 U) se define por LD50 para ratones, aunque ahora se usa un ensayo de laboratorio. Los datos de la fase 11 con onabotulinumtoxinA sugirieron que una dosis de 15 U proporciona probablemente la mejor eficacia, puesto que las dosis más altas solo llevaron a una mayor tasa de retención sin una eficacia mejorada<sup>6</sup>. Varios ensayos controlados aleatorios han evaluado el uso de la onabotulinumtoxinA en pacientes con VH, utilizando onabotulinumtoxinA, pero los dos estudios de registro, controlados con placebo, de 548 y 557 pacientes, respectivamente, han demostrado una mayor eficacia sobre el placebo con una dosis de 100 U<sup>7,8</sup>, y sirvieron de base para la concesión de licencias por la MHRA y la FDA. La inclusión de pacientes se basó en >3 episodios de incontinencia urinaria en 3 días y más de 8 micciones por día. Las variables de evaluación primarias eran los cambios a partir del valor inicial en el número de episodios de incontinencia por día y los beneficios reportados por los pacientes en la escala de beneficio del tratamiento (TBS, por su sigla en inglés) a las 12 semanas. Otros parámetros reportados fueron cambios en las evaluaciones de urgencia, frecuencia, nicturia y calidad de vida. Ambos estudios informaron una disminución de los episodios de incontinencia por 2,6-3 episodios por día en comparación con placebo, donde se redujo en un episodio por día ( $p < 0,001$ ). Esto representa una reducción de 62-64% en los episodios de incontinencia. Una cuarta parte de los pacientes se volvió completamente seca. Además, dos tercios de los pacientes informaron una respuesta positiva al tratamiento en la escala de beneficio del mismo. Las variables de evaluación secundarias también mostraron mejoras, con reducciones de 18, 45 y 25% en frecuencia, urgencia y episodios de nicturia, respectivamente. Las mejoras de calidad de vida, evaluadas con los cuestionarios I-QoL y KHQ, también revelaron beneficios significativos con onabotulinumtoxinA sobre el placebo ( $p < 0,001$ ). El riesgo de infección del tracto urinario se informó en el 21% de los pacientes incluidos en los ensayos controlados aleatorios. El autocateterismo intermitente temporal fue necesario en el 12% de los pacientes en los ensayos controlados aleatorios. Los informes iniciales reportaron una mayor tasa de autocateterismo intermitente y se debe reconocer que la PVR que incitó la cateterización fue menor en esos estudios: 100 ml vs. 200 ml<sup>2</sup>. Hay

que tener en cuenta que la práctica clínica no sugiere una tasa tan alta de infección clínicamente evidente y que el valor umbral para iniciar el autocateterismo intermitente depende de la opinión del médico tratante.

Un hallazgo interesante fue reportado por Rovner, quien señaló que las mejoras en los parámetros urodinámicos y los resultados clínicos en general tenían la misma tendencia después del tratamiento con onabotulinumtoxinA. Los parámetros urodinámicos clave en pacientes con VH idiopática y con IUU no tenían diferencias en los resultados entre los pacientes que tienen y los que no tienen hiperactividad del detrusor inicial, concluyendo que el éxito del tratamiento de la VH con onabotulinumtoxinA no parece estar relacionado con hiperactividad del detrusor urodinámicamente demostrada<sup>9</sup>. Esto es importante, puesto que solo el 40 a 60% de los pacientes femeninos y el 60 a 90% de los pacientes masculinos sin y con VH, respectivamente, tienen hiperactividad del detrusor.

Los estudios controlados aleatorios utilizan un protocolo muy estandarizado, y se ha planteado otra pregunta sobre cuál es la posición óptima para inyectar la toxina botulínica y qué volúmenes se deben usar; un problema que merece más investigación.

### ¿Cómo se compara la onabotulinumtoxinA con otras terapias para la vejiga hiperactiva?

Dos estudios aleatorios recientes financiados por el NIH han contrastado la onabotulinumtoxinA con la terapia anticolinérgica<sup>10</sup> y con la neuromodulación sacra<sup>11</sup>. El estudio que comparó la terapia anticolinérgica y la toxina botulínica (estudio ABC, por sus siglas en inglés)<sup>10</sup> fue un ensayo aleatorizado doble ciego, doblemente controlado con placebo, con la participación de mujeres con VH ( $\geq 5$  episodios de IU en un diario de 3 días). Inicialmente en un periodo de 6 meses, las participantes fueron asignadas al azar a medicación oral anticolinérgica diaria (solifenacina, 5 mg inicialmente, con un posible aumento a 10 mg y, si era necesario, un cambio subsecuente a trospio XR, 60 mg), más una inyección intradetrusor de solución salina o una inyección intradetrusor de 100 U de onabotulinumtoxinA más placebo oral diario. El resultado primario fue una reducción a partir del valor inicial en el promedio de IUU por día durante el periodo de 6 meses. Los resultados secundarios incluyeron resolución completa de la incontinencia urinaria de urgencia, calidad de vida, uso de catéteres y eventos adversos. Doscientas cuarenta y nueve mujeres se sometieron a aleatorización y 247 fueron tratadas; 241 tuvieron datos disponibles para los análisis del resultado primario. La reducción media en IUU por día durante el transcurso de 6 meses, de un promedio de referencia de 5,0 por día, era 3,4 en el grupo de terapia anticolinérgica, y 3,3 en el grupo de onabotulinumtoxinA ( $p = 0,81$ ). La resolución completa de IUU se informó en un 13 y un 27% de las mujeres, respectivamente ( $p = 0,003$ ). La calidad de vida mejoró en ambos grupos, sin diferencias significativas entre los grupos. El grupo anticolinérgico tenía mayor índice de boca seca (46 vs. 31%,  $p = 0,02$ ), pero menores tasas de uso de catéter a los 2 meses (0 vs. 5%,  $p = 0,01$ ) y de infecciones del tracto urinario (13 vs. 33%,  $p < 0,001$ ). La conclusión fue que la terapia anticolinérgica y la onabotulinumtoxinA produje-

ron una reducción similar en la frecuencia de los episodios diarios de incontinencia urinaria de urgencia. El grupo que recibió onabotulinumtoxina tenía menos probabilidades de tener boca seca y mayores probabilidades de tener una resolución completa de la IUU pero tuvo mayores índices de retención urinaria transitoria e infecciones del tracto urinario. Si bien este estudio demostró un mayor efecto sobre la IUU con una tasa más elevada de resolución completa, es de notar que casi el 60% de las pacientes habían estado en terapia anticolinérgica previa y el diseño no imitó la situación en la práctica clínica, donde la terapia de onabotulinumtoxina tiende a ser utilizada como terapia de segunda línea tras el fracaso de la terapia anticolinérgica. No era claro cuál era el estado de las pacientes y si respondían a la terapia anticolinérgica como en la práctica clínica real; las pacientes tratadas con onabotulinumtoxina son no respondedoras a esta terapia.

El ensayo de Rosetta recién publicó su diseño en 2014<sup>11</sup>. Era un ensayo aleatorizado, abierto, de control activo que comparó la eficacia de 200 unidades de onabotulinumtoxina (Botox A®) con la terapia de neuromodulación sacra (InterStim®) para la IUU refractaria. Este ensayo fue diseñado para comparar cambios en los episodios de IUU en un periodo de 6 meses, así como otros síntomas del tracto urinario inferior, eventos adversos y costo-efectividad en mujeres que reciben estos dos tratamientos. Las participantes elegibles habían intentado previamente tratamiento con al menos 2 medicamentos y terapia conductual. Los resultados iniciales se reportaron en la reunión reciente de la Asociación Americana de Urología<sup>12</sup>. Trescientas ochenta y seis mujeres con al menos seis episodios de IUU por día fueron asignadas al azar a una inyección de onabotulinumtoxina o a neuromodulación sacra. La edad media de la cohorte del estudio fue aproximadamente 63 años; se les inyectó onabotulinumtoxina de 200 U. En el grupo de neuromodulación, se utilizó un procedimiento de dos etapas. La tasa de respuesta clínica en un mes (definida como una reducción de al menos 50% en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia anotados en un diario de la vejiga durante 3 días) fue similar en los grupos de inyección y de neuromodulación (83 vs. 84%). A los 6 meses, el cambio en el número medio de episodios de IUU a partir del valor inicial fue mayor en el grupo de inyección que en el grupo de neuromodulación (-3,9 vs. -3,3 episodios/día,  $p=0,01$ ). Más pacientes en el grupo de inyección que en el grupo de neuromodulación lograron resolución completa de los síntomas a los 6 meses (20 vs. 4%,  $p<0,0001$ ). La satisfacción con el tratamiento fue mejor en el grupo de inyección que en el grupo de neuromodulación ( $p=0,01$ ), al igual que la adhesión, evaluada con el cuestionario de satisfacción con el tratamiento de vejiga hiperactiva ( $p=0,0009$ ). La tasa de infección del tracto urinario fue mayor en el grupo de inyección (35 vs. 11%,  $p<0,0001$ ), al igual que la cateterización intermitente, que ocurrió en el 8% de las pacientes a un mes, en un 4% a los 3 meses, y en un 2% a los 6 meses; mientras tanto, 3% de las pacientes requirieron cirugía de revisión o eliminación en el grupo de estimulación.

El ensayo de Rosetta plantea algunas preguntas interesantes, puesto que la dosis utilizada fue el doble de la dosis aprobada por la FDA y resultó en una tasa de retención menor que la observada en muchos estudios. Además, la

edad de las pacientes era un poco mayor que la observada en muchos estudios de VH y el beneficio sostenido de la onabotulinumtoxina en 6 meses también fue notable. Como suele ser el caso, este estudio bien realizado ha planteado una serie de preguntas.

## Conflicto de intereses

Consultor, orador investigador y participante en el ensayo de Allergan, Astellas, Recordati. Investigador de Ono. Pfizer.

## Bibliografía

1. Mangera A. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxina) and dysport (abobotulinumtoxina). *Eur Urol.* 2011;60(4):784–95.
2. Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, Dasgupta P, Giannantonio A, Roehrborn C, et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol.* 2014;65(5):981–90.
3. Montecucco C, Molgo J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(3):274–9.
4. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol.* 2005;174(3):977–82.
5. Collins VM, Daly DM, Liaskos M, McKay NG, Sellers D, Chapple C, et al. Onabotulinumtoxina significantly attenuates bladder afferent nerve firing and inhibits ATP release from the urothelium. *BJU Int.* 2013;112(7):1018–26.
6. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxina for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.* 2010;184(6):2416–22.
7. Chapple C, Sievert KD, Macdiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. Onabotulinumtoxina 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013;64(2):249–56.
8. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. Onabotulinumtoxina for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013;189(6):2186–93.
9. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxina in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011 Apr;30(4):556–62.
10. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MF, Meneff SA, et al., Pelvic Floor Disorders Network. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxina for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1803–13.
11. Amundsen CL, Richter HE, Meneff S, Vasavada S, Rahn DD, Kenton K, et al. The refractory overactive bladder: sacral NEuromodulation vs botulinum toxin assessment: ROSETTA trial. *Contemp Clin Trials.* 2014 Mar;37(2):272–83.
12. American Urology Association Annual Meeting 2014; Abstract 1135. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/863180>