

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO "LA RAZA".**

**TOXINA BOTULINICA TIPO A EN EL MANEJO
DE LA HIPERREFLEXIA DEL DETRUSOR.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN:
UROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. MARTÍN TELICH VIDAL.**

**ASESORES DE TESIS:
DR. MARCO A. GUERRERO GARCÍA ROJAS.
DR. HUMBERTO JUAREZ JIMENEZ.**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 1996.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TOXINA BOTULINICA TIPO A EN EL
MANEJO DE LA HIPERREFLEXIA DEL
DETRUSOR.**

DEDICATORIA.

A DIOS.

POR HABERME PERMITIDO ESTAR PRESENTE HASTA ESTE MOMENTO.

A MI PADRE.

POR SU GUIA, ENTEREZA Y GRAN AMOR.

A MI MADRE.

POR SU COMPRESIÓN, Y EMPUJE PARA QUE SIGUIERA YO ADELANTE.

A MIS HERMANOS.

POR SU AMISTAD Y APOYO EN TODO MOMENTO.

A MIS PACIENTES.

POR LA GRAN ENSEÑANZA QUE ME BRINDARON.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. José Antonio Ogazón Anguiano, Jefe del Departamento Clínico del Hospital de Rehabilitación Sección Centro; al Dr. Alberto Portillo Suárez Médico Adscrito al servicio de rehabilitación y a la Dra. Hortencia Banda Bedolla residente de rehabilitación. Así como, a la Sra. Ma. Antonieta Muñoz Fuentes (Trabajadora Social) y a la Srita. Norma Castro (Asistente Médica). Por su incansable y desinteresada ayuda en la realización de este protocolo de estudio.

INDICE.

PRESENTACION.....	1
AUTORIZACION.....	2
DEDICATORIA.....	3
INDICE.....	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	5
TOXINA BOTULINICA TIPO A.....	5
HIPERREFLEXIA DEL DETRUSOR.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
OBJETIVOS.....	18
ESPECIFICACION DE VARIABLES.....	19
HIPOTESIS.....	20
TIPO DE ESTUDIO.....	21
PROGRAMA DE TRABAJO.....	22
RESULTADOS.....	26
CONCLUSIONES.....	30
AGRADECIMIENTOS.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Ciertos problemas neurológicos así como la disinergia esfínter detrusor y la hiperreflexia del mismo, han sido caracterizados por una actividad eferente excesiva e inapropiada de las neuronas motoras; los mecanismos patológicos que enmascaran esta actividad excesiva no han sido establecidos en forma definitiva. Varias posibles etiologías se han considerado incluyendo:

1. Lesión del sistema nervioso central que produce un aumento en la actividad excitatoria.
2. Excesiva liberación de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas motoras.
3. Metabolismo deficiente de neurotransmisores.

Se cree que la explicación más viable sea la lesión del Sistema Nervioso Central.

En la búsqueda de una droga útil en el tratamiento de la disinergia esfínter detrusor y la hiperreflexia del detrusor, se busca una sustancia con un sitio de acción específico con gran duración de acción, alta potencia de acción y mecanismo de acción altamente selectivo. Además de cumplir estos requisitos la toxina Botulínica tiene la ventaja que su dosificación puede ser regulada para lograr el efecto terapéutico máximo deseado, para cada paciente y problema neurológico.(1).

La toxina botulínica actúa selectivamente en las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas inhibiendo la liberación de acetilcolina. A pesar de que es más potente a nivel de la unión neuromuscular, su habilidad para inhibir la transmisión colinérgica no se encuentra limitada a las terminaciones motoras.(1).

La toxina también es capaz de inhibir la liberación de transmisor en las terminaciones nerviosas colinérgicas pre y postganglionares del sistema nervioso autónomo.(1).

La toxina botulínica no penetra la barrera hemato-encefálica en forma ordinaria, por lo tanto no bloquea la liberación de acetilcolina u otro transmisor en el SNC de organismos intactos.(1).

NEUROTOXINA BOTULINICA.

En 1895, en la villa de Ellezelles, Bélgica; 34 miembros de una banda comieron jamón salado crudo posterior a su actuación en un funeral, pasando 20 a 36 horas la mayoría de ellos desarrollaron un síndrome neuromuscular, falleciendo tres de ellos y otros 10 estuvieron cercanos al mismo desenlace. El profesor E. van Ermengem aisló de la comida de las víctimas un organismo de nombre *Bacillus botulinus*, bacteria anaerobia que posteriormente adquirió el nombre de *Clostridium botulinum*. (2-3). La sustancia neurotóxica producida por la bacteria se le conoció como toxina botulínica. (4).

Ochenta y cuatro años posterior al descubrimiento de el agente causal de la muerte por envenenamiento alimentario, el Dr. Allen B. Scott de San Francisco fue el primero en reportar el uso de esta sustancia con fines terapéuticos en humanos (5-6), siendo hasta 1946 cuando se logra obtener en forma viable la preparación cristalizada de la toxina.

MECANISMO DE ACCION.

Existen cuatro eventos secuenciales que llevan a la manifestación de la neurotoxicidad de la toxina botulínica.

1. La neurotoxina se une a la membrana colinérgica a nivel de la unión neuromuscular. Esta unión a nervios centrales y periféricos es selectiva y saturable. Estudios In Vitro con preparaciones de sinaptosomas sugieren heterogenicidad de los sitios receptores tanto con sitios de alta y baja afinidad y alguna especificidad para con los sitios de toxina (7,8). La cadena pesada determina la especificidad colinérgica y es responsable de la fijación (8). La cadena ligera es la molécula intracelular tóxica.

2. La proteína alcanza el interior de las terminaciones nerviosas a través de la vía de vesículas endotoxicas/lisomales, (internalización). El proceso es independiente de la concentración de calcio o de la estimulación nerviosa, pero es dependiente de energía. En sistemas experimentales, la internalización es aumentada por el medio ácido y retardada en un medio frío (9).

3. Un segmento de la neurotoxina (cadena ligera) penetra a través de la membrana endosomal hacia el citosol, por un mecanismo dependiente de calcio. Después la toxina por acción del ácido milleux se transforma en su estructura y como consecuencia, una pared hidrofóbica oculta es expuesta. A continuación la pared oculta se inserta dentro de la membrana y por translocación cruza la pared endosomal. La membrana de la pared permanece intacta a pesar de que la cadena ligera se inserta, penetra y cruza la pared endosomal.(9).

4. Este segmento actuando como enzima altera la maquinaria secretora de neurotransmisores, resultando en un bloqueo de la liberación de acetilcolina, a través de una disminución de la frecuencia de liberación de la misma y consecuentemente parálisis flácida.(1). El mecanismo específico de acción intracelular para bloquear la liberación de acetilcolina no es totalmente conocido, aunque se han estudiado alternativas posibles, que incluyen: 1. Bloqueo de los canales de calcio; 2. Alteraciones en el metabolismo citosólico del calcio; 3. Cambios en la función mitocondrial; 4. Bloqueo para que las vesículas no alcancen las membranas plasmáticas y 5. Bloqueo de poros para la exocitosis del transmisor. Ninguna de estas ideas tiene un apoyo experimental sólido. El consenso actual es que la toxina es una enzima que actuando como proteasa, modifica la liberación de sinaptosomas del subsistema microtubular (10). Hay además evidencia preliminar que la sinaptobrevina una proteína importante en la motilidad intracelular de la vesícula, puede ser el sustrato. Sin embargo existen también trabajos serios que han intentado explicar a través de otros mecanismos la acción de la toxina botulínica. Así por ejemplo, DasGupta (10) sugiere que la toxina de alguna manera antagoniza el transporte del ion calcio por la serotonina. Después de la depleción del ion calcio, la placa terminal no libera acetilcolina y la fibra muscular falla para contraerse. Esta hipótesis es apoyada por el hallazgo de que el potencial de la placa terminal puede ser restaurado temporalmente cuando se aumenta la concentración del ion calcio bañando la preparación de la terminal muscular

intoxicada (10). Trabajos en vivo de músculo esquelético intoxicado por botulismo indican también que el mecanismo de liberación del transmisor se encuentra intacto, pero que requiere un nivel más alto que el usual de calcio. (6).

Por otro lado, se ha demostrado que la toxina botulínica no bloquea la propagación del impulso nervioso; ni el músculo o el nervio sufren deterioro de la excitabilidad o conductividad eléctrica. Una examinación postmortem del aparato neuromuscular humano posterior a muerte por intoxicación botulínica demostró nervios, terminales nerviosas, placas terminales y músculos normales. (11).

La neurotoxina producida por el *C. botulinum*, la cual es una bacteria gram negativa anaerobia, en forma de Rod; se le encuentra en siete distintos serotipos: A,B,C,D,E,F, y G, conociéndose la localización de los genes que codifican las varias neurotoxinas. Las toxinas A,B,E y F se encuentran en el genoma bacteriano y la información que codifica los serotipos C y D se encuentra en partículas fagos y el serotipo G en plasmidos, se conoce también a través de anticuerpos monoclonales un epitope común en los tipos B,C,D y E.

Se ha encontrado que el *C. baratti* y el *C. butyricum* también producen una neurotoxina similar a la botulínica tipo F y E. (12)

En un inicio se dividió al serotipo C en C1 y C2 pero posteriormente se observó que la toxina C2 no es una neurotoxina.(3).

Refiriéndose exclusivamente a la neurotoxina tipo A esta se sintetiza como una proteína de cadena única (pm 150,000). Gracias a la presencia de proteasas endógenas en la bacteria, esta cadena única puede convertirse en una cadena doble, que contiene una cadena ligera (L) de pm 50,000 y una pesada (H) de pm 100,000 que permanecen unidas por un enlace disulfuro no covalente.

En ausencia de enzimas proteolíticas endógenas se puede romper por proteasas exógenas como la tripsina, lográndose una cadena doble la cual muestra una importancia singular por ser esta neurotoxina más potente que la de cadena única, pero se piensa que además de este evento puede ocurrir alguna otra alteración en la molécula para su total activación, considerándose como posibilidades un cambio a nivel de la terminación carboxilo de la cadena pesada y un cambio en la estructura tridimensional de la holotoxina como posibilidades aún a evaluar.

La neurotoxina tipo A se aísla de un cultivo bacteriano de 96 hrs en forma de cadena doble totalmente activada.(1).

La secuencia de las neurotoxinas A a F ha sido deducida en base a secuencias de nucleotidos (31 y 32) y varían entre 1295 y 1251 residuos de aminoácidos, siendo el tipo A el más largo (1295 residuos) y el tipo F el más corto (1251 residuos).

Se ha observado a través de el análisis de los elementos de las estructuras secundarias (alfa helix, beta-sheet, beta-turn y rando coil) de las neurotoxinas A,B, y E que estas proteínas presentan una estructura altamente ordenada que es dominada por los beta-sheet, mostrándose que las cadenas L y H se presentan estables, aún cuando se encuentren separadas: Esta estabilidad indica que estas dos cadenas en vista de su integridad estructural pueden expresar su actividad biológica en forma individual.(13).

Las estructuras terciarias y cuaternarias de la toxina botulínica se ha logrado gracias a los resultados limitados de proteolisis, observándose que el desdoblamiento natural de los polipéptidos protege a las proteínas de un asalto proteolítico, limitando esta acción a las proteínas nativas de las regiones interdominantes.

La neuroespecificidad absoluta y potencia de la Nt es atribuible a la alta afinidad para los receptores específicos en las membranas presinápticas y a la acción enzimática en función de las cadenas H y L de las Nt respectivamente.(14).

Para explicar como la Nt se liga a sitios específicos, primero se une a la membrana lipídica rica en gangliosidos, posteriormente el complejo neurotoxina-lipido se mueve para ligarse al receptor específico de Nt, que es sensible a proteasas. Se han identificado receptores de alta afinidad así como otros de baja afinidad, y aun más se han identificado que ciertos serotipos de Nt comparten los mismos receptores ej: A y E así como A y B no lo hacen.(3,15,16).

TOXINA TIPO A CRISTALINA.

La preparación de la Nt tipo A ha encontrado rápida y amplia aceptación para su uso terapéutico, en una mezcla cristalizada de Nt tipo A y proteínas no neurotóxicas, sustancia que debe cumplir con las siguientes propiedades cuando se juzga su pureza:

1. En pH neutral se absorbe en forma máxima a 278 nm.
2. El radio de absorción de los 260 a 278 nm es de 0.6 a 0.55
3. Una absorción de 1.65 a 278 es equivalente a 1 mg proteína/ml.
4. El punto isoeléctrico es 5.6 y el pH ácido migra en campo eléctrico en una banda única.
5. El contenido de nitrógeno es 16.2%.
6. Contiene alrededor de 0.1% o menos de RNA.
7. Su toxicidad específica es 3×10^7 a 7×10^6 LD50/mg proteína.(ref.1).

En la evaluación de la toxicidad de la neurotoxina botulínica; la única manera de evaluar la potencia en el bloqueo de la acetilcolina, es un ensayo en animales de experimentación, no habiéndose logrado hasta el momento ensayo biológico o inmunológico que pueda reemplazar la prueba del ratón en la evaluación de la toxicidad.(17).

Utilizando una preparación de toxina estandar se llevó a cabo un ensayo, en 11 diferentes laboratorios de acuerdo a un protocolo de dosis única y un valor promedio de 0.043 ng de toxina fue equivalente a 1 LD50 en ratón (los valores máximos y mínimos oscilaron entre 0.075 y 0.032 ng respectivamente, con una desviación estandar de 0.012). Por lo tanto 1 ng de toxina es equivalente a 23.2 LD50. Siendo esta potencia estandarizada y recomendada en la preparación de la toxina. Sin embargo esta misma publicación define 1 ng equivalente a 30 LD50 de ratón independientemente de la diferencia en estos valores. (18).

Dentro de los ocho tipos de toxinas producidas por el *C. botulinum* todas presentan un mecanismo de acción similar, pero la toxina tipo A por demás la más potente.

En estudio en animales la LD50 (dosis letal necesaria para matar al 50% de los ratones inyectados) se reportó que la toxina tipo A produce una acción parálitica significativamente más larga y potente cuando se compara con los otros serotipos.

En comparación con otros serotipos, la toxina tipo A ha mostrado un bloqueo más específico y completo en la liberación de Ach. La toxina tipo A también ha mostrado mantener un efecto continuo o sincrónico, en el bloqueo de Ach por un largo período de tiempo.

La toxina botulínica se presenta con nombre comercial de BOTOX y con un nombre genérico de Toxina Botulínica Tipo A, siendo su forma farmacéutica y formulación en solución inyectable, teniendo cada frasco ampula 100u de toxina

botulínica tipo A Liofilizada. El BOTOX se encuentra con un número de registro de la Secretaría de Salud de 119M93 SSA.

RESPUESTA INMUNE A LA INYECCION TERAPEUTICA DE TOXINA BOTULINICA.

En función de la antigenicidad de la toxina botulínica, una respuesta inmune a inyecciones múltiples, especialmente a dosis elevadas puede ser anticipada. Dicha respuesta puede esperarse que aminore la respuesta en futuros tratamientos pudiendo llegar a ser inútil el uso de la toxina. Cuando los pacientes que presentan respuesta inicial al tratamiento con Nt no muestran mejoría con inyecciones subsiguientes deben realizarse pruebas para la detección de antitoxina en el suero.

Neutralización de Nt por antitoxina específica in vivo e in vitro es muy eficiente. En una serie de experimentos, 1 IU de antitoxina A neutraliza aproximadamente $(1.8 \text{ a } 3.5 \times 10^4)$ a la 4 potencia LD50 unidades rat_n). ya sea que hayan sido mezcladas en un tubo y posteriormente inyectadas o bien incubadas por 30 minutos y después inyectadas al ratón.

Una persona que es inmunizada con toxoide contra Nt botulínica es, inyectado tres veces con el equivalente a 3.5×10^4 a la 5 potencia U de toxina combinada con un adyuvante: bioensayos llevados a cabo, posterior a la inyección de las primeras dos dosis son generalmente si no es que siempre negativas. Dos semanas posterior a la tercera dosis uno puede esperar un título de 0.05 IU/ml de antitoxina (19) La inmunización activa resulta de una exposición mucho mayor de antígeno que un paciente bajo tratamiento probablemente reciba durante su vida. Más sin embargo, la Nt botulínica utilizada en el tratamiento de pacientes puede ser más eficiente antigenicamente que el toxoide.

Algunos pacientes que no responden al tratamiento pueden cursar con una respuesta inmune aún cuando los bioensayos para la detección de antitoxina sean negativos.

Resumiendo, las Nt botulínicas son inmunogénicas, y humanos inmunizados con toxoide botulínico desarrollan niveles altos de antitoxina específica y se puede presumir de su inmunidad a los análogos de toxina circulantes.

Una vez notando la presencia de inmunidad la cual es duradera en pacientes vacunados contra botulismo, es probable esperar que estos pacientes no sea factible un tratamiento efectivo con toxina del mismo tipo.

Debido a que no se han notado reacciones cruzadas entre las antitoxinas y toxinas de diversos tipos, el desarrollo de diferentes toxinas de varios tipos para el tratamiento de trastornos neuromusculares puede probarse como una alternativa para continuar el tratamiento una vez desarrollada inmunidad a cierta toxina.

Hasta el momento actual, el bioensayo en ratón se encuentra como única prueba en la determinación de anticuerpos neutralizantes en el suero de animales o humanos.(19).

EFFECTOS SISTEMICOS DE LA TOXINA BOTULINICA.

La toxina botulínica tipo A tiene alta afinidad para el reconocimiento de sitio externos de las terminaciones nerviosas de nervios colinérgicos. Las terminaciones colinérgicas se encuentran en la unión neuromuscular de músculo esquelético, así como en sistema nervioso autónomo. La ligadura de la Nt a las terminaciones presinápticas, disminuye la cantidad de Ach liberada posterior a la despolarización del nervio. La menor cantidad de Ach resulta en transmisión ineficiente neuromuscular y consecuentemente en debilidad. En las neuronas autonómicas, el efecto es menos específico, debido a la relación dinámica entre neuronas

adrenérgicas y colinérgicas. Pacientes con bloqueo colinérgico del sistema autonómico, muestran hipotensión, náusea, vómito, cólicos intestinales y dilatación pupilar.(1).

En la unión neuromuscular, la Ach se sintetiza a través de la acetil-transferasa en la terminación presináptica, a partir de acetil coenzima A y posteriormente almacenada en pequeñas vesículas en la neuróna presináptica. Las moléculas de Ach atraviesan la sinapsis para ligarse al receptor de Ach en la membrana muscular postsináptica. La conjunción de Ach-AchR lleva a la apertura de los canales iónicos en la membrana adyacente, y el resultante movimiento iónico produce una despolarización local.(1).

La toxina botulínica interfiere con la transmisión colinérgica por el bloqueo irreversible de la Ach. No afecta la propagación del potencial de acción del nervio. Mas aún la Nt botulínica no afecta la síntesis o almacenamiento de la Ach. Por lo tanto, la toxina debe interferir con el proceso de liberación en sí mismo.

La inhibición de la liberación de Ach no es inmediata. Tiempo es requerido para la unión de la toxina a la membrana externa, y posteriormente la toxina es translocada al medio interno, donde ocurre el bloqueo de la liberación de Ach. La toxina es transportada también en una forma retrógrada a través del axón, debido a que ha sido encontrada en el cuerpo celular de las neuronas motoras.

HALLAZGOS CLINICOS ASOCIADOS CON LA INYECCION DE TOXINA BOTULINICA.

Existen varios efectos de la inyección de Nt que ocurren en áreas cercanas al sitio de inyección de toxina diluida. Debilidad puede ocurrir cercana al sitio de inyección.

A pesar de que no se ha reportado ningún caso de sobredosificación por neurotoxina, existe probabilidad de que este evento suceda, en vista de múltiples dosificaciones así como diferencias en la preparación de neurotoxinas, mas por el contrario, la dosis por vial hace éste evento aún mas difícil de que aparezca.

Si un paciente recibe una dosis excesiva de Nt, puede existir un retraso de hasta 18 a 36 horas en el inicio de los síntomas. Los síntomas iniciales pueden incluir visión borrosa así como visión doble, dificultad para deglutir, boca seca, lenguaje barrido. El paciente puede quejarse de náusea, vómito, y dolor abdominal debido a efecto autonómico. Debilidad ocurre en una forma descendente, involucrando nervios craneales, posteriormente cuello, brazos, piernas, músculos torácicos, causando dificultad para la respiración. La revisión clínica muestra hipotensión ortostática y taquicardia, hipohidrosis, ileo, constipación, y retención urinaria. La revisión de los nervios craneales muestra ptosis, oftalmoparesia externa y pupilas fijas y dilatadas. A pesar de que las alteraciones pupilares son hallazgos frecuentes y significativos, no son requeridos para el diagnóstico, y su ausencia no debe eliminar esta posibilidad diagnóstica (20). La debilidad se acompaña de reflejos osteotendinosos normales o ligeramente disminuidos. La percepción sensorial se encuentra generalmente normal, más existen dos reportes de disminución de la sensibilidad en cara (21). La debilidad respiratoria es común y puede resultar en la necesidad de ventilación mecánica.

Existen reacciones alérgicas a la Nt botulínica y es una de las tres contraindicaciones absolutas para su uso, las otras dos incluyen embarazo, ya que sus efectos no han sido establecidos en madres gestantes, e inyección en sitios de infección o inflamación.(22).

En relación al embarazo, un reporte de nueve pacientes tratadas durante el embarazo, una de ellas tuvo parto prematuro (23), por lo que en la actualidad no se recomienda inyectar a pacientes embarazadas o que estén lactando.(24).

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico y mutagénico. Se desconoce si su empleo afecta la capacidad de reproducción en animales por tanto, se insiste en abandonar su empleo salvo indicación específica en mujeres embarazadas o próximas a ello.

Toda la información con la que se cuenta actualmente se aplica a la utilización de la toxina en el adulto; y aunque su eficacia en niños debe ser similar, los márgenes de seguridad en éstos, no se han estudiado con detalle. Los estudios preeliminares en niños no revelan mayores efectos adversos que los conocidos, pero dada la falta de información en relación a la exposición crónica, se considera que los niños solo deben recibir inyecciones crónicas, únicamente cuando las terapéuticas alternas han fallado y cuando la severidad de los síntomas justifica el riesgo desconocido.(24).

La inyección repetida de altas dosis de Nt pueden inducir cambios en la arquitectura muscular a largo plazo, y estos cambios se manifiestan como incremento en la densidad de fibras (25). En músculos inyectados directamente con Nt diluida, los nervios intramusculares muestran crecimiento profuso de ramificaciones y agrandamiento de la unidad motora.(26).

IMPLICACIONES DE LOS EFECTOS SUBCLINICOS DE LA TOXINA BOTULINICA.

Pacientes con trastornos de la transmisión neuromuslar, tales como miastenia gravis, quienes se encuentran clínicamente sin debilidad detectable, se encuentran en riesgo de incrementar su debilidad cuando drogas que comprometen la transmisión neuromuslar son administradas.(27). Tales drogas incluyen aminoglucósidos, penicilamina, quinina, bloqueadores de los canales de calcio. La toxina botulínica debe ser incluida en esta lista; más aún la combinación de estas drogas con Nt botulínica posee un riesgo potencial de aparición de debilidad clínicamente detectable en pacientes tratados con Nt botulínica.(22).

La toxina botulínica tipo A no se ha reportado que produzca alteraciones en las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes.

Existen mínimos efectos sistémicos de la inyección local de Nt botulínica para el control de contracciones musculares focales excesivas, tales como disinergia esfínter detrusor e hiperreflexia del detrusor. Mas sin embargo, existe buena evidencia de que la toxina afecta la transmisión neuromuscular en músculos remotos al sitio de inyección, y la posibilidad de efectos clínicos generalizados, por lo tanto puede existir. Por lo tanto los médicos que utilicen la droga en forma terapéutica deben estar familiarizados con los efectos sistémicos de la Nt.

FARMACOLOGIA E HISTOLOGIA DE LAS APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LA TOXINA BOTULINICA.

A pesar de los avances obtenidos con el tratamiento de Nt botulínica en diversos trastornos de movimiento, su aplicación se encuentra limitada por las siguientes propiedades de la toxina.

1. La necesidad de inyecciones repetidas en el tratamiento de enfermedades crónicas.
2. Diseminación de la toxina a otros músculos no dirigidos para terapia.
3. Antiuerpos que impiden la acción terapéutica de la toxina posterior a la inyección repetida.
4. La consistencia de la actividad biológica contenida dentro de los viales.
5. Ausencia de estandarización en los sitios de inyección.

6. Colocación de la preparación de toxina en el sitio anatómico correcto, cuando el acceso al músculo es difícil, requiere de asistencia electromiográfica.

7. Entendimiento inadecuado de los beneficios a largo plazo y efectos de los tratamientos repetidos con la preparación terapéutica.

8. Inadecuada comprensión de la naturaleza de cualquier cambio microanatómico permanente en el músculo estriado y terminaciones nerviosas motoras posterior a la inyección repetida de la Nt botulínica.

9. Inadecuado entendimiento de la patofisiología de las distonías focales y segmentarias.

(ref. 1).

El primer efecto histológico aparente en el músculo estriado tratado con Nt botulínica es el apelonamiento de vesículas en la membrana presináptica, indicando una alteración en la liberación de Ach; habiendo sido documentado este hallazgo a través de microscopía electrónica.(28).

Posterior a 7 a 10 días de la inyección, ramificaciones colaterales de los axones ocurren a nivel de la terminación del axon, y ocasionalmente a nivel del nodo de Ranvier distal. A los 10 a 14 días, las fibras musculares comienzan a atrofiarse, continuando esta atrofia por espacio de 4 a 6 semanas.

Las ramificaciones colaterales del axón reestablecen la proximidad de la unión neuromuscular en un periodo de varios meses posterior a la inyección. Siendo este efecto de ramificación interesante ya que puede proveer en un futuro las respuestas fisiológicas acontecidas posterior a la inyección repetida de los musculos.(29).

La atrofia muscular medida a través de una reducción del diametro de la fibra, y variabilidad del diametro en analisis en cortes transversos, se muestra como un fenomeno reversible con recuperación en un espacio aproximado de 4 a 6 meses.(30).

SENSIBILIZACION POSTERIOR A LA INYECCION REPETIDA DE NT BOTULINICA.

De acuerdo a la literatura, la frecuencia de sensibilización es de aproximadamente 3 a 5 % posterior a varios años de inyecciones repetidas en la distonia cervical (torticolis), y la sensibilización se ha encontrado en aproximadamente 30% de los pacientes quienes pierden el efecto benéfico de la terapia, siendo generalmente secundario a la presencia de anticuerpos contra la toxina.(31).

En conclusión la toxina botulínica en el tratamiento de diversos trastornos de la unión neuromuscular muestra los siguientes atractivos.

1. La difusión de la Nt botulínica de los sitios de aplicación neuromuscular parece ser un fenómeno dependiente de la dosis, y la intensidad del efecto de denervación también es dependiente de dosis.

2. La difusión del efecto denervativo fuera del músculo blanco, (toxin jump) es la responsable de los efectos colaterales asociados en el uso clínico de la toxina.

3. Limitando la dosis de Nt botulínica a sitios anatómicos específicos puede ayudar a prevenir las complicaciones.

4. La inyección en múltiples sitios del músculo deseado, han producido los efectos clínicos más alentadores.

5. Tratamientos repetidos a largo plazo con inyecciones terapéuticas no parecen producir un efecto denervativo permanente, como se ha demostrado a través de la variación en el tamaño de las fibras y tinciones de colinesterasa característicos en los especímenes de músculo humano.

6. Ramificación parece causar cambios en la terminación axonal ya que un mayor número de fibras son inervadas por un mismo axón.

7. La sensibilización a la Nt botulínica puede ocurrir posterior a la administración repetitiva y puede ser una explicación de la pobre respuesta después de dichas aplicaciones.

(ref 1).

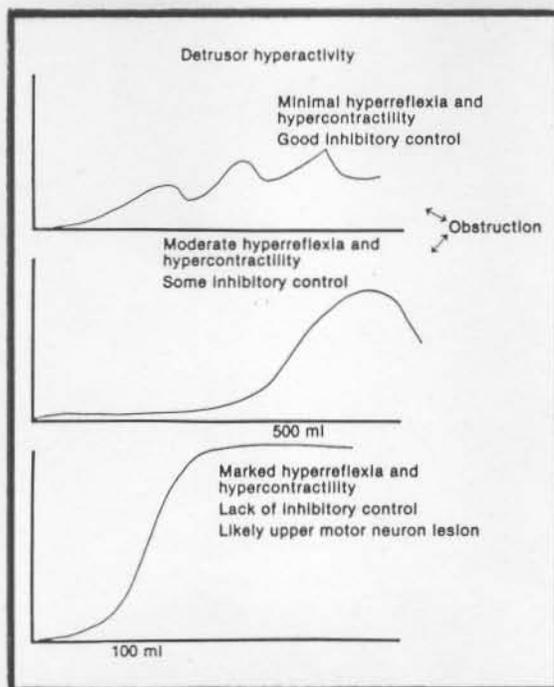
HIPERREFLEXIA DEL DETRUSOR.

Varios terminos han sido utilizados para describir estas contracciones incluyendo: Hiperactividad del detrusor, hiperreflexia e inestabilidad. A pesar de que todos los términos son válidos, el termino de hiperreflexia se encuentra más fisiológicamente orientado que los otros.

Contracciones anormales del detrusor reflejan solo un incremento en la reflexibilidad, independientemente de la etiología.(32)

La estabilidad del detrusor, no es como el resto de los fenomenos fisiológicos de tipo extremista, en blanco o negro, sino que comprende un número infinito de grados; encontrándose en un extremo, una vejiga que se contrae con solo unos cuantos mililitros instilados, y en el extremo contrario una vejiga que permanece acontractil a volúmenes altos, encontrándose entre estos extremos un sin número de posibilidades.(32).

En el curso de un estudio cistométrico, varios tipos de contracciones anormales pueden ser observadas.



Son caracterizadas por el volumen al cual ocurren, el grado de habilidad del paciente para suprimirlas, y finalmente por la posición y actitud del paciente que influyen sobre su ocurrencia.(32).

VOLUMEN.

Contracciones pueden ocurrir a cualquier volumen de llenado vesical. Este volumen define (en ml) el grado de hiperreflexia.(32)

AMPLITUD.

La presión máxima alcanzada por la contracción medida en cm de H₂O. En cierto modo, refleja la calidad de la musculatura del detrusor, siempre y cuando no existan fugas de líquido alrededor del cateter.(32).

NUMERO.

En la mayoría de las instancias, una contracción única ocurre. Más raramente, las contracciones son de mayor amplitud y ocurren repetidamente. El segundo patrón es más frecuentemente observado en sujetos que retienen cierto grado de poder inhibitorio cortical.(32).

PODER CORTICAL INHIBITORIO.

Tres grados pueden ser identificados. presente, ausente, o equívoco.(32).

EFFECTOS DE LA POSICION Y ACCIONES PROVOCATIVAS.

Según Arnold (33) el 58% de las "vejigas inestables" permanecerán no detectadas si la cistometrograma se lleva a cabo solo en posición supina en lugar de ser lavado a cabo en posición de sentado y bipedestación.

Ramsden y colaboradores (34) en sus estudios de vejigas inestables lo encontraron en un 62%, y el volumen al cual las contracciones ocurrían variaba significativamente entre la posición supina y bipedestación. Siendo la diferencia promedio en volumen reportada en 112 ml.

Pidiéndole al paciente que tosa, puje, o cambie de posición sólo sumo un 8% a la ocurrencia de hiperreflexia. Es interesante que en pacientes con vejiga inestable, el 90% mostró contracciones en posición supina lo que difiere de las aceveraciones de Arnold.

Cuando la hiperreflexia vesical se encuentra presente, se mantiene por períodos largos de tiempo. Booth y colaboradores (35) estudiaron 64 pacientes por un período de tiempo de 19 meses (variando de 1 mes a 8 años). En el 95% de estos pacientes la inestabilidad vesical permaneció sin cambios. La presión máxima no cambió en el 73% de los casos.

ETIOLOGIA DE LA HIPERREFLEXIA DEL DETRUSOR.

Es por definición un fenómeno neurológico, ya sea que se demuestre o no una lesión.

En algunas ocasiones, una lesión de neurona motora superior es obvia. Cualquier destrucción completa o incompleta de el cordón meduar, o compresión afectando las vias motoras, causara hiperreflexia del detrusor una vez que el shock medular ha subsanado. Los hallazgos neurológicos objetivos harán el diagnóstico facil. En forma similar un accidente cerebro vascular seguido de hemiplejia no ofrece ninguna dificultad diagnóstica.(32).

El diagnóstico es también fácil, cuando una enfermedad desmielinizante es obvia o cuando otros síntomas neurológicos indican la presencia de una lesión de neurona motora superior. Por el otro lado, recientemente se han descrito seis casos (36) de disco intervertebral herniado y espondilosis, afectando uno o varios niveles del cordón espinal, causando disfunción urinaria y particularmente hiperreflexia del detrusor sin ninguna otra evidencia de déficit neurológico.

Obstrucción al flujo de salida constituye otra causa de hiperreflexia del detrusor. Un detrusor hipertrofiado, trabeculado es hiperactivo. El sensor del receptor es disminuído, y el sistema de alarma es activado, lo cual es reflejado en un incremento en la sensación y urgencia. Objetivamente, tal situación resulta en la apariencia temprana de contracciones espontaneas no inhibidas en el cistometrograma.(32).

La erradicación de la obstrucción frecuentemente resulta en la desaparición de la hiperreflexia a menos que una lesión neurológica se encuentre asociada. La hiperreflexia del detrusor parecer ser muy común en la población senil, a pesar de que hallazgos neurológicos objetivos se encuentren ausentes. Esto parecer ser debido a isquemia cortical o subcostical localizada mínima que afecta las vias inhibitorias. Lo cual podría explicar en parte la persistencia de hiperreflexia que continua posterior a prostatectomía.(32).

Existe una diferencia significativa en el tipo de hiperreflexia del detrusor observada en afección neurológica o por obstrucción.

En conjunción con Brissot, se observó que el grado de hiperreflexia expresado a través del volumen al cual se presentan las contracciones no inhibidas ocurre a los 207ml (+/-123ml) en los problemas neurológicos y a los 490ml (+/-193ml) en la patología obstructiva. Diferencia que se encuentra significativa. Existió buena correlación entre hiperreflexia y amplitud de las contracciones en el grupo de patología neurológica, y pobre correlación de estos parámetros en el grupo de alteraciones obstructivas. Lo que sugiere que, aún en presencia de obstrucción, una contracción importante ocurriendo a un volumen bajo y en posición supina sugiere la presencia de lesión de neurona motora superior y es necesaria su investigación. De acuerdo con Siroky (37) una lesión por debajo del puente causa espasmo vesical de baja amplitud que por arriba del mismo. El puente actúa como amplificador de las contracciones vesicales.

Inflamación uretral y vesical son otra causa de hiperreflexia del detrusor. Urgencia es parte del cuadro de uretritis y cistitis. A pesar que los hallazgos cistométricos en casos de inflamación se encuentran pobremente documentados, parecen seguir en forma estrecha la presencia o ausencia de urgencia. Arnold estableció que mujeres que no presentan urgencia o frecuencia tenían solo un 5% de probabilidades de tener hiperreflexia en el cistometrograma, y por el contrario en caso de existir urgencia y frecuencia, la incidencia de hiperreflexia es del 55%. La inflamación parece disminuir el grado de tolerancia de los receptores al estiramiento.

Otro factor en la hiperreflexia del detrusor puede ser la presencia de anomalías del funcionamiento de el cuello vesical, particularmente en mujeres. Se demostró la presencia de anomalía del funcionamiento del cuello vesical en pacientes mujeres que presentaban incontinencia de urgencia en posición de sentado o parado únicamente; y se ha demostrado que la uretrosuspensión cura la hiperreflexia del detrusor. Ya que uno de los efectos mecánicos de la operación es reducir el trabajo del cuello vesical, por lo que se piensa que sea el exceso de tono a nivel de cuello el causante de la hiperreflexia vesical.(32).

La presencia de orina en la uretra proximal puede estimular las contracciones reflejas del detrusor, por lo que la diferencia en la ocurrencia de

hiperreflexia del detrusor en posición supina y sentada probablemente pueda ser explicada sobre esta base.

Buzelin describe una serie de factores psicológicos causantes de hiperreflexia del detrusor tales como el sonido de agua corriendo, estrés, un reflejo condicionado que ocasiona urgencia miccional en una situación específica tal como el ir a casa e insertando la llave en la puerta. Hebjorn citado por Mayo estableció que dos tercios de las mujeres presentando inestabilidad vesical se encontraron con evidencia de alteración de neurona motora superior en evaluaciones posteriores.(32).

Es de esperarse que el término de hiperreflexia del detrusor de tipo idiopática tenderá a ir desapareciendo como el conocimiento y armamentario diagnóstico particularmente neurológico se desarrolle.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿El bloqueo de la liberación de la acetil colina a través de la Toxina Botulínica Tipo A a nivel del músculo vesical es útil en el manejo de la hiperreflexia del detrusor a mediano y largo plazo.?

OBJETIVOS.

Demostrar que la utilización de la Toxina Botulinica Tipo A, en la hiperreflexia del detrusor favorece la disminución de la presión del detrusor e incrementa la capacidad vesical.

Demostrar que la utilización de Toxina Botulinica Tipo A tiene efecto duradero en la inhibición de la hiperreflexia del detrusor.

ESPECIFICACION DE VARIABLES.

VARIABLE INDEPENDIENTE.

Toxina Botulínica.

VARIABLES DEPENDIENTES.

Capacidad cistométrica máxima.

Volumen infundido a la primera contracción no inhibida

Presión Vesical Máxima durante las contracciones no inhibidas.

Presión Vesical a la capacidad cistométrica máxima.

Nivel de lesión medular.

Electromiografía.

Capacidad cistométrica máxima; definida como la cantidad de líquido que puede almacenar la vejiga con presiones por debajo de 35 cc de agua.

Volúmen infundido a la primera contracción no inhibida; definida como la cantidad de líquido infundido a la vejiga al momento de presentar la primera contracción no inhibida. y se mide en c.c.

Presión vesical máxima durante las contracciones no inhibidas; Es la mayor presión que se registra durante la contracción no inhibida y se mide en cc de agua.

Presión vesical a la capacidad cistométrica máxima; Es la mayor presión que se registra al llenado total de la vejiga.

Nivel de lesión medular; se obtiene mediante la exploración neurourológica y se determina en el nivel metamérico.

Electromiografía; Se determina durante el estudio urodinámico y es la medición de la actividad eléctrica de la musculatura perineal. y se mide en hipoactiva, normal o hiperactiva.

HIPOTESIS.

La aplicación de Toxina Botulínica Tipo A en el músculo detrusor disminuye la presión del detrusor y aumenta la capacidad vesical por un espacio de tiempo de 20 a 28 semanas.

HIPOTESIS NULA.

La aplicación de Toxina Botulínica Tipo A en el músculo detrusor no disminuye la presión del detrusor o incrementa la capacidad vesical.

TIPO DE ESTUDIO.

PILOTO:
EXPERIMENTAL.
PROSPECTIVO.
LONGITUDINAL.

PROGRAMA DE TRABAJO.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se realizó en 12 pacientes, en acuerdo al cálculo estadístico para lograr un nivel de confianza de 0.05.

El cual consta de tres fases, la primera de selección de los pacientes, la segunda con la aplicación del medicamento y una tercera de seguimiento a través de valoraciones periódicas.

PERIODO DE SELECCION.

Se revisaron 62 expedientes clínicos, donde se verificó que los pacientes a estudiar reunieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Realizándose cistomanometría con agua para verificar la presencia de contracciones no inhibidas a una velocidad de infusión de 100cc por minuto, esta valoración se llevó a cabo en la unidad de urodinamia del servicio de Urología HECMR. así como la valoración neuro-urológica, a cargo del servicio de Neurología del mismo hospital. En donde se recabaron los datos de las variables independientes (SE ANEXA HOJA DE RECOPIACION DE DATOS) (ref. 32).

Una vez seleccionados los pacientes, se solicitó a los mismos firmaran de conformidad la hoja de autorización de la aplicación de la toxina botulínica. (HOJA ANEXO 1 DE AUTORIZACIÓN DEL PACIENTE).

APLICACION DEL MEDICAMENTO.

Previa selección del paciente en posición de litotomía se realizará la introducción de cistoscopio y mediante aguja endoscópica (tipo Hubart) se realizó la aplicación de 100 UI de toxina botulínica tipo A, repartidas a cuatro niveles de la vejiga ; techo, fondo y paredes laterales de la vejiga.

Durante el procedimiento se verificó la ausencia de datos de disreflexia autónoma.(Hipertensión arterial, sudoración, náusea, cefalea).

PERIODO DE SEGUIMIENTO.

Durante el primer mes de la aplicación del medicamento se realizó la primera valoración mediante cistomanometría con agua con los mismos parámetros de la valoración inicial en los cuales se determinó: Capacidad cistométrica máxima, Volumen de Llenado a la presentación de la primera contracción no inhibida, Presión Máxima durante la contracción no inhibida, Presión a la Capacidad Cistométrica máxima, ésta valoración se repetirá a las 4-6,8-10,12-14,16-18,20-22,24-26,28-30 semanas después de la aplicación de la toxina botulínica.

A su vez se tuvo la precaución de monitorizar a los pacientes por probables infecciones de vías urinarias intercurrentes que alteraran los resultados de los estudios citométricos.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó comparación de los parámetros nominales obtenidos durante la evaluación inicial (capacidad cistométrica máxima, presión del detrusor, volumen a la primera contracción no inhibida, presión máxima durante la contracción no inhibida) con los datos obtenidos en las evaluaciones subsecuentes. y se analizarán mediante la T de Student.

Considerándose como buen resultado, aquellos pacientes cuyo volumen a la primera contracción no inhibida haya aumentado en más de un 50% y/o alcanzado la capacidad vesical fisiológica.

Considerándose como mal resultado aquellos pacientes cuyo volumen no haya aumentado en más de un 50% a la primera contracción no inhibida.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Paciente parapléjico por lesión medular traumática.
2. Presencia de vejiga neurógena de tipo hiperreflectica.
3. Mayores de 16 años.
4. Que deseen cooperar en el estudio con consentimiento por escrito.
5. Capacidad Física e Intelectual para llevar a cabo cateterismo intermitente limpio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Menores de 16 años.
2. Que no deseen cooperar en el estudio.
3. Que hayan recibido aplicación de toxoide botulínico.
4. Paciente bajo tratamiento anticolinérgico durante las últimas ocho semanas.
5. Presencia de infección de vías urinarias (Posterior a su corrección se podrán incluir).
6. Incapacidad física o intelectual para llevar a acabo cateterismo intermitente limpio.
7. Pacientes bajo tratamiento con agentes alfa adrenérgicos en las últimas ocho semanas.
8. Portador de Cistostomía o Vesicostomía.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Estenosis de uretra que impida la realización del estudio.
2. Presencia de litiasis vesical a la revisión cistoscópica.
3. Presencia de malformaciones congénitas vesicales o uretrales a la cistoscopia.
4. Reacción alérgica al medicamento que requiera la aplicación de toxoide botulínico.
5. Presencia de tumoraciones vesicales, uretrales, o prostáticas detectadas al exámen cistoscópico.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

NOMBRE _____
EDAD _____ **SEXO** _____
CEDULA _____ **FECHA** _____
No. DE EVALUACION _____
APLICACION N.T.B. _____
DIAGNOSTICOS PREVIOS _____

DIABETES SI NO
HIPERTENSION SI NO
OTROS DE IMPORTANCIA _____
MEDICACION ACTUAL _____

LESION DE COLUMNA

FECHA DE LESION _____
NIVEL DE LESION _____
COMPLETA SI NO
INCOMPLETA SI NO
DISREFLEXIA SI NO
E.G.O. _____

UROCULTIVO POSITIVO NEGATIVO
BACTERIA _____

SENSACION

NIVEL DERMATOMA _____
PERINE _____
VIBRACION DERECHA IZQUIERDA
PICA/TOCA DERECHA IZQUIERDA

REFLEJOS CUTANEO

ABDOMEN DERECHA
CREMASTERIANO DERECHA
BULBOCAVERNOSO POSITIVO
ANAL POSITIVO
BABINSKY POSITIVO

CISTOMANOMETRIA

VELOCIDAD DE LLENADO _____
TIPO DE FLUIDO _____
PRIMERA SENSACION _____
SEGUNDA SENSACION _____
ACOMODACION _____
CONTRACCION INVOLUNTARIA SI NO
VOLUMEN A LA CONTRACCION _____
PRESION A LA CONTRACCION _____
ELECTROMIOGRAFIA HIPOACTIVA NORMAL HIPERACTIVA

ANEXO 1

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA.

México, D.F. A _____ de _____ 1994

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado Toxina botulínica tipo A en el manejo de hiperreflexia del detrusor, registrado en el comité local de investigación con el número _____.

El objeto de este estudio es demostrar la utilidad de la Toxina botulinica tipo A para el manejo de la hiperreflexia del detrusor en paciente con lesión medular traumática.

Se me ha explicado que mi participación consiste en la aplicación de Toxina botulina mediante inyección endoscopica en pared vesical y de evaluaciones urodinámicas periódicas.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes , molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: Reacción alérgica, debilidad general, náusea, vómito, hematuria, disreflexia autónoma, etc.

El investigador principal se ha comprometido a darme infomación oportuna sobre mi tratamiento, así como a responder a cualquier duda que le planteé sobre mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en la institución.

El invetigador principal me ha dado seguridades de que mi identidad será conservada en las publicaciones que de éste estudio deriven, y que los datos de mi privacidad serán conservados en forma confidencial.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matricula y firma del
investigador principal

Testigo

Testigo

RESULTADOS.

Se revisaron 62 expedientes, dentro de los cuales se seleccionaron 12 con los criterios antes establecidos, 11 varones (91.6%) y 1 mujer (8.4%), con límites de edad de 17 a 38 años y una media de 27.9 años.

El nivel de lesión de los pacientes se distribuyó de la siguiente manera: 3 pacientes (25%) con lesión a nivel de T9, 2 (16.6%) a nivel de T5 así como 2(16.6%) en nivel T1-2, 1(8.4%) en T3, 1(8.4%) en T4, 1(8.4%) en T8, 1 (8.4%) en T12 y 1 (8.4%) en L1.

Dos de los pacientes no se consiguió realizar cistomanometrías de control, posterior a la aplicación del medicamento, por ser enviados de regreso a sus domicilios, ubicados en el interior de la República no pudiendo realizarse estudios urodinámicos en dichos sitios.

Se encontró que la capacidad vesical máxima promedio previa a la aplicación del medicamento fué de 379.33ml (104 a 568ml) con una presión del detrusor promedio de 53.83cmH₂O (33 a 108cmH₂O).

Durante el primer control realizado dentro de las 4 a 6 semanas, se evidenció una mejoría en todos los pacientes del 21.86% con incremento en la capacidad vesical máxima de 82.92ml promedio, y la presión vesical máxima disminuyó en un 59.53% con 32.05cmH₂O. No evidenciándose contracciones vesicales sino hasta alcanzar la capacidad vesical máxima registrada, siendo en promedio de 462.22ml y la presión del detrusor de 21.78 cmH₂O.

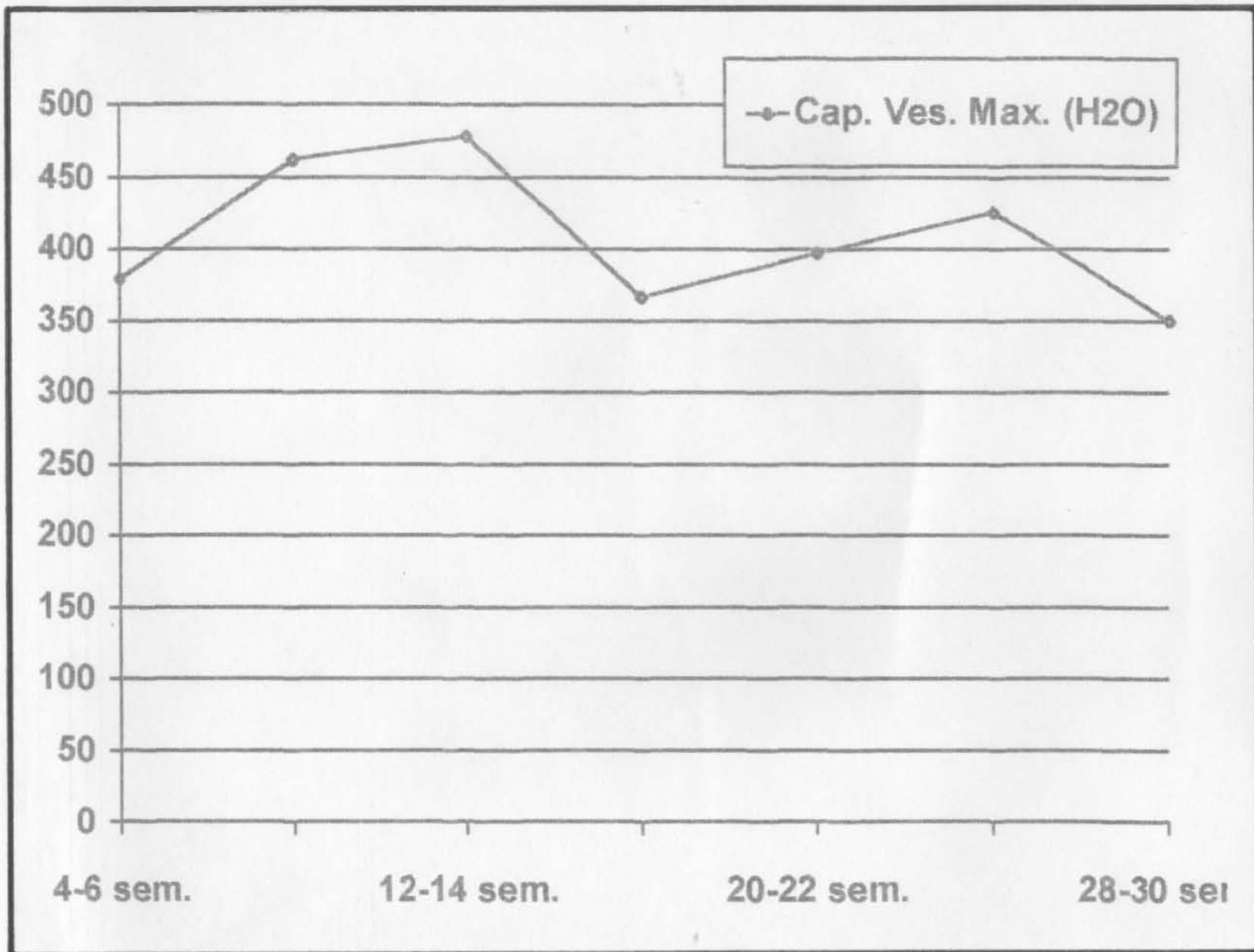
En el momento de realizar el segundo control a las 8 a 10 semanas, se observa que la capacidad vesical, aún se incrementa a 478.4ml en promedio mejorando en 79.93%, esta mejoría de los pacientes se observó en todos ellos.

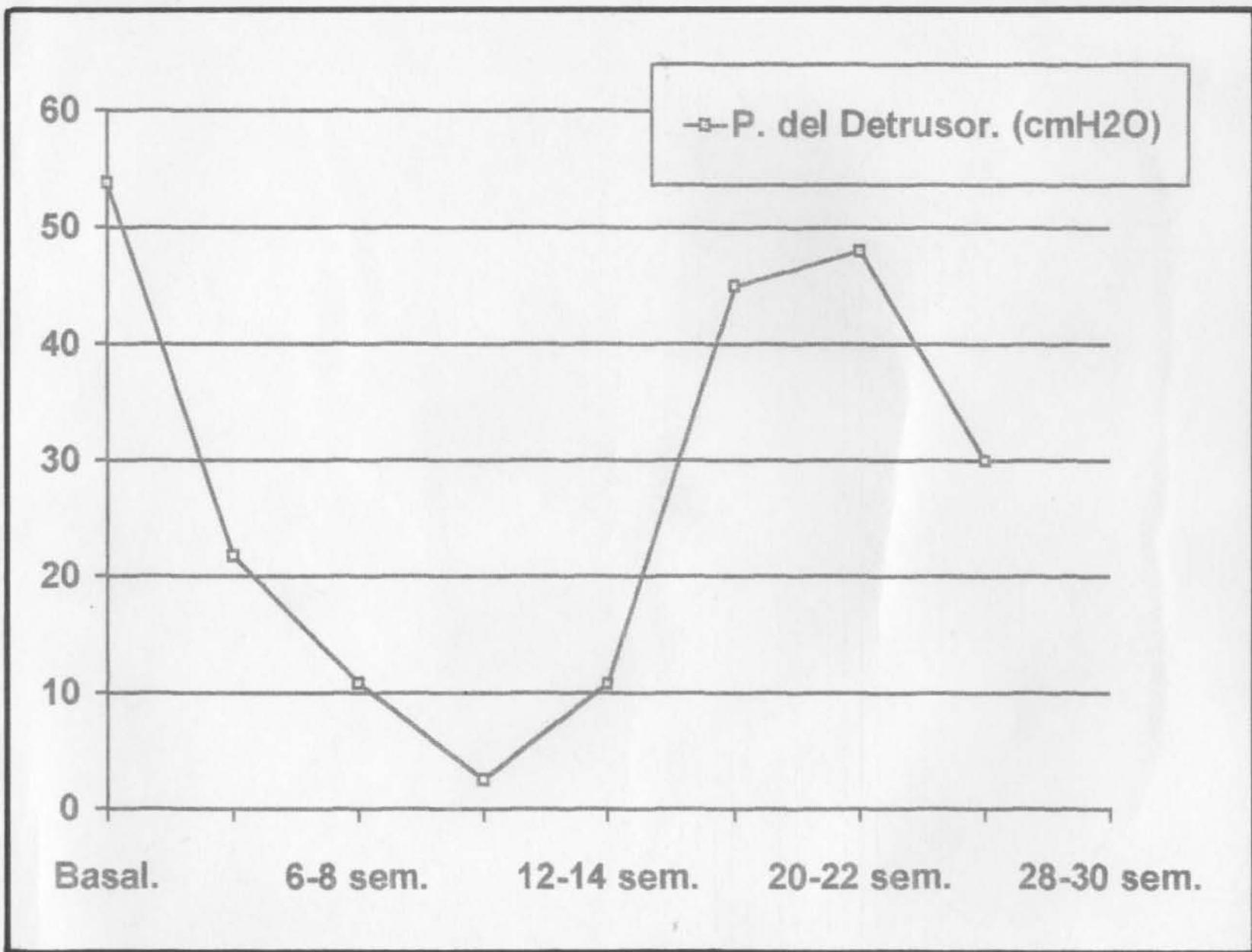
Durante el tercer seguimiento (12 a 14 semanas), se observa que la capacidad vesical máxima logra un valor de 366.75ml observándose una diferencia con el valor basal de -12.5ml lo que nos indica un regreso a los valores basales y la presión del detrusor en promedio es de 2.5cmH₂O con decremento de 95.35% con respecto a la basal.

En el cuarto seguimiento, así como en el sexto y séptimo se observa que la capacidad vesical máxima decae a valores cercanos y aún por debajo de los basales siendo de 397.5ml, 299ml, y 350ml respectivamente, a excepción del quinto seguimiento realizado entre las 20 y 22 semanas en donde se ve un valor de 462ml con una diferencia en relación a la basal de 46.7ml reportándose una mejoría del 12.31%. En el momento de correlacionar los valores de presión del detrusor se observa, que apartir del cuarto seguimiento, éste valor inicia su ascenso, siendo de 10.75cmH₂O, viéndose más notorio éste cambio, con los valores de los seguimientos subsecuentes 45, 48, y 30 cmH₂O respectivamente. (cuadro 1 y gráficas 1 y 2).

Cuadro 1. Valores promedio en Tx. con Toxina Botulinica.

Cistomanometria (H ₂ O)	Basal	4-6 semana	8-10 semana	12-14 semana	16-18 semana	20-22 semana	24-26 semana	28-30 semana
Cap. Ves. Máxima (ml)	379.3	462.2	478.4	366.7	397.5	426	299	350
P. del Detrusor(cmH ₂ O)	53.8	21.7	10.8	2.5	10.7	45	48	30





CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos consideramos que el tratamiento con la aplicación de tóxina botulínica tipo A, se encuentra adecuado para el control de la hiperreflexia del detrusor.

Se observa el incremento en la capacidad vesical durante las primeras 4 a 6 semanas de seguimiento, siendo este evento evidenciado desde la semana dos de aplicación de la toxina botulínica tipo A por estudios urodinámicos realizados en dos pacientes a este período de tiempo (No reportados en el presente estudio). A su vez, es factible observar una disminución de la presión del detrusor a niveles en los cuales el daño al sistema urinario superior es poco probable. Evento que acontece en el mismo período de tiempo que el aumento en la capacidad vesical máxima ocurre.

El efecto máximo posterior a la aplicación de la toxina se logra entre las 8 y 10 semanas presentando una capacidad vesical máxima de 478.4ml y así mismo la presión del detrusor logra su máximo descenso al lograr valores de 2.5cmH₂O.

El protocolo nos establece que el tiempo máximo de duración del efecto de la toxina botulínica en lo que respecta a la capacidad vesical máxima es de 12 a 14 semanas, y al analizar por separado la presión del detrusor este valor no presenta ascenso sino hasta 16 a 18 semanas.

Los pacientes indicaron la mejoría en su continencia urinaria, permitiendo espaciar sus cateterismos a cada 8 hrs sin presencia de fuga urinaria.

Se observa el efecto anticolinérgico local de la toxina botulínica, por lo que efectos indeseables de medicación oral pueden ser evitados a través de la administración de este medicamento.

Por el presente estudio, se puede inferir que la aplicación de toxina botulínica tipo A, debe ser aplicada como dosis única cada 14 a 16 semanas; estando aún en duda si dosis subsecuentes del medicamento en pacientes previamente tratados espaciarán aún más sus aplicaciones posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Jankovic J, Hallett M. Therapy with Botulinum Toxin. Edit. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong. Edición 1994.
2. Dolman CE. Botulism as a World Problem In: Lewis KH, Cassel K Jr. eds Botulism proceedings of a symposium US Public Health Service Publication No 999-FP-1 Cincinnati: Public Health Service, 1964; 5-30.
3. Nieman H. Molecular Biology os Clostridial Neurotoxins: In Alouf J, Freer J, eds Sourcebook of bacterial protein toxins New York: Academic Press 1991; 303-348.
4. Lamanna C. The most poisonous pioson. Science 1959; 130: 763-772.
5. Scott AB, Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980, 87, 1044-49
6. Scott AB Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981; 79: 734-770.
7. Evans GM, Williams RS, Shone CC, Hambleton P, Melling J, Dolly JO. Botulinum type B Its Purification radioidination and interaction with rat-brain synaptosomal membrane. Eur J. Biochem 1986; 154: 409-16.
8. Kozaki S, Sakaguchi G. Binding to mouse brain synaptosomes of clostridium botulinum type E derivative toxin before and after tryptic activation, Toxicon 1982; 20: 841-6.
9. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins: In: Simpson LL, ed. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin. New York Academic Press 1989; 153-178.
10. DasGupta BR. Structure of Botulinum neurotoxin In: Jankovic J, Hallet M, eds. Therapy with botulinum toxin New York: Marcell Dekker. 1993 (in Press).
11. Tyler HR, Pathology of Neuromuscular apparatus in botulism. Arch Pathol 1963; 76: 55-9.
12. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. Microbiol Rev 1980; 44: 419-48.
13. Singh BR DasGupta BR Molecular topogrphy and secondary structure comparisons of botulinum neurotoxin types A,B and E Mol Cell Biochem 1989; 86: 87-95.
14. Gimenez J:A: DasGupta BR Botulinum Type A neurotoxin digested with pepsin yields 132,97,72,45,42 y 18 kDA fragments J: Protein Chem 1993; 12: 351-63.
15. Habermann E, Dreyes F. Clostridial neurotoxins handling and action at the cellular and molecular level. Curr Topics Microbiol Inmunol, 1986; 129:93-179.
16. DasGupta BR. Structure and Biological activity of Botulinum neurotoxin. J. Physiol (Paris) 1990; 84: 220-28.

17. Schantz EJ, Kautter DA, Standardized assay for Clostridium botulinum toxins. J. Assoc Off Anal Chem 1978; 61:96-99.
18. Schantz EJ; Johnson EA Properties and use of Botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol Rev 1992; 56: 80-99.
19. Cardella MA. Botulinum toxoids In: Lewis KH, Cassel K Jr eds Botulism proceedings of a symposium PHS Publ No 999 FP-1 Cincinnati US Public Health Service 1964; 113-130.
20. Cherrigton M. Botulism: ten years experience. Arch Neurol 1974; 30: 432-37.
21. Castrillo JCM, Real MD, Gonzalez AH, DeBlas G, Alvarez-Cermeno JC. Botulism with sensory symptoms: a second case. J. Neurol Neurosurg Psychiat 1991; 54: 844-45.
22. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. November 12-14, 1990 Clinical Use of Botulinum toxin. Arch Neurol 1991; 48: 1294-98.
23. Scott AB, Clostridial toxins as therapeutic agents. In: Simpson LL: ed. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin New York. Academic Press 1989; 399- 412.
24. Cuevas C. Madrazo I. Usos terapeuticos de la toxina botulinica en enfermedades Neurológicas. Servicio de Neurología y Unidad de Investigación en enfermedades Neurológicas. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mex. D.F.
25. Lange DJ, Brin MF, Fahn S, et al Distant effects of locally injected botulinum toxin: incidence and course. In. Fahn S, Marsden CD, eds Dystonia 2. New York: Raven Press, 1988: 609-13.
26. Duchen LW, Strich SJ, The Effects of botulinum toxin on the pattern of innervation of skeletal muscle in the mouse. QJ. Exp Physiol 1968; 53: 84-9.
27. Argov Z. Mastaglia FL. Disorders of Neuromuscular transmission caused by drugs. N. Engl J. Med 1979; 301: 409-13.
28. Kao I. Drachman D. Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. Science 1976; 193: 1256.
29. Aldersen K. Holds JB. Andersen RL Botulinum induced alteration of nerve muscle interactions in human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. Neurology 1991; 41: 1800-1805.
30. Borodic GE, Ferrante R. Histologic effects of repeated botulinum toxin over many years in human orbicularis oculi muscle. J. Clin. Neuro-Ophthalmol 1992; 12: 121-27.
31. Borodic GE. Botulinum A toxin application for expressionistic ptosis overcorrectio after frontalis sling procedures. Ophthalm Plast Reconst surg. 1992; 8: 137-42.

32. Krane RJ, Siroky MB. Clinical Neuro-Urology eds. Robert J. Krane. Mike B. Siroky second edition. 1991.
33. Arnold EP Cystometry. Postural effects in incontinent women. Urol. Int. 1974; 29: 185-6.
34. Ramsden RD. et al. The unstable bladder fact or artifact?. Br. J. Urol. 1977; 49:633-9.
35. Booth CM. Whiteside CG. and Turner Warwick RT. A long term study of the persistence of the urodynamic characteristics of the unstable bladder. Br. J. Urol. 1981; 53: 310-14.
36. Susset JG: Spinal cord and cauda equina compression as a cause of urinary incontinence. Proceedings of the XIIIth Annual Meeting of the International Continence Society, Leiden, The Netherlands, 1982.
37. Siroky BM, and Krane R, Neurologic aspects of detrusor-sphincter dyssynergia with reference to the guarding reflex. J. Urol. 1982;127: 953.