



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

IMPACTO CLÍNICO DEL USO DE TOXINA BOTULINICA EN EL MANEJO DE LA DISINERGIA DETRUSOR ESFINTER EN PACIENTES PEDIATRICOS CON VEJIGA NEUROGENICA

TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN UROLOGIA PRESENTA:

DR. JOSE ANGEL MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. CARLOS PACHECO GAHLER

MEXICO D.F. A 5 DE MARZO 2013



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.

AUTORIZACIONES

**DR. OCTAVIO SIERRA MARTINEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**DR. CARLOS PACHECO GAHLER
JEFE DE LA DIVISION DE UROLOGIA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ EN EL
SERVICIO DE UROLOGIA BAJO LA DIRECCION DEL DR. CARLOS PACHECO GAHLER

ESTE TRABAJO DE TESIS CON No PROT 309 PRESENTADO POR EL ALUMNO DR. JOSE ANGEL MARTINEZ SE PRESENTA EN FORMA CON VISTO BUENO POR EL TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS DR. CARLOS PACHECO GAHLER Y LA DIVISION DE ENSEÑANZA A CARGO DEL DR. OCTAVIO SIERRA MARTINEZ CON FECHA DE 5 DE MARZO DEL 2013 PARA SU IMPRESIÓN FINAL.

DIRECCION DE ENSEÑANZA
DR. OCTAVIO SIERRA MARTINEZ

TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS
DR. CARLOS PACHECO GAHLER

INVESTIGADOR PRINCIPAL
DR. JOSÉ ÁNGEL MARTÍNEZ

INDICE

I. AUTORES.....	1
II. RESUMEN.....	2
III. SUMMARY.....	3
IV. INTRODUCCION.....	4
V. OBJETIVOS.....	7
VI. MATERIAL Y METODOS.....	7
VII. RESULTADOS.....	8
VIII.DISCUSION.....	9
IX. CONCLUSIONES.....	11
X. BIBLIOGRAFIA.....	12
XI. TABLAS Y GRAFICAS.....	14

IMPACTO CLÍNICO DEL USO DE TOXINA BOTULINICA EN EL MANEJO DE LA DISINERGIA DETRUSOR ESFINTER EN PACIENTES PEDIATRICOS CON VEJIGA NEUROGENICA

MARTÍNEZ JOSÉ ÁNGEL*, CUEVAS ALPUCHE JUAN O**, CAMACHO CASTRO ALBERTO J*,
CANTELLANO OROZCO MAURICIO*, MORALES MONTOR JORGE G*, MARTÍNEZ ARROYO CARLOS*,
PACHECO GAHLER CARLOS.*

TITULO ABREVIADO: IMPACTO CLINICO DE LA TOXINA BOTULINICA EN DISINERGIA DETRUSOR
ESFÍNTER

* *División de Urología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México D.F.*

** Servicio de Urología, Instituto Nacional de Pediatría

José Ángel Martínez Calzada de Tlalpan 4800. Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan. México
Distrito Federal. CP 14080. TEL 40-00-30-44. Correo electrónico: doctorangel25@hotmail.com

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La disinergia detrusor esfínter (DDE) se caracteriza por la actividad desincronizada del músculo detrusor y el esfínter uretral externo.

OBJETIVOS: Evaluar la respuesta clínica a la aplicación de toxina botulínica tipo A para la disinergia detrusor esfínter en niños con vejiga neurogénica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal para evaluar la respuesta a la aplicación de toxina botulínica tipo A en la DDE en niños con vejiga neurogénica.

RESULTADOS: Se revisaron 155 expedientes de casos de la consulta externa de urología con vejiga neurogénica. 38 mostraron DDE. Todos recibieron 100U de toxina botulínica tipo A en el esfínter uretral externo (EUE). De los signos y síntomas evaluados los más frecuentes fueron: infección de vías urinarias, incontinencia urinaria total, urgencia urinaria, hidronefrosis, escapes diurnos y escapes nocturnos. Después de la aplicación de toxina botulínica observamos la siguiente repuesta: infección de vías urinarias se resolvió en 84.2% de los casos, incontinencia total en 83.3%, hidronefrosis en 83.3%, urgencia urinaria en 66.6%, escapes nocturnos en 16.6% y escapes diurnos en 83.3%.

CONCLUSIONES: La aplicación de toxina botulínica en el esfínter uretral externo para la DDE es una opción reproducible, efectiva y segura, con resultados favorables.

SUMMARY

INTRODUCTION: Detrusor sphincter dyssynergia (DSD) is characterized by the discoordinated activity of the detrusor and the external urethral sphincter.

OBJECTIVES: To evaluate the clinical response to the application of botulinum toxin A for detrusor sphincter dyssynergia in children with neurogenic bladder.

MATERIAL AND METHODS: This is an open, observational, descriptive, retrospective and transverse study to evaluate the clinical response to the application of botulinum toxin A in detrusor sphincter dyssynergia in children with neurogenic bladder.

RESULTS: We reviewed the clinical records of 155 patients with neurogenic bladder. 38 patients showed evidence of DSD. All received 100U botulinum toxin A in the external urethral sphincter (EUS). The most common signs were recurrent urinary infection, total urinary incontinence, urgency, hydronephrosis, diurnal leaks and nocturnal leaks. After botulinum toxin A injection we observed the following results: urinary infection was cured in 84.2% of patients, total incontinence 83.3%, hydronephrosis in 83.3%, urgency 66.6%, nocturnal leaks in 16.6% and diurnal leaks in 83.3%.

CONCLUSIONS: Botulinum toxin A injection for the treatment of DSD in an option technically reproducible, effective and safe, with favorable results.

INTRODUCCIÓN

La vejiga es una víscera hueca compuesta mayormente por músculo liso que tiene como funciones fundamentales el almacenamiento de orina durante periodos de tiempo y el vaciamiento espontaneo con control voluntario. El almacenamiento de la orina requiere de un reservorio con baja presión a máxima capacidad y con control voluntario sobre la continencia. La fase de vaciamiento amerita control voluntario sobre los esfínteres y la pared del reservorio vesical¹. Cualquier alteración en estas fases funcionales de la vejiga de origen neurológico, se conoce en general como vejiga neurogénica. Existen distintos tipos de vejiga neurogénica ya que implica una combinación de los distintos músculos en interacción. La vejiga neurogénica es una entidad caracterizada por alteraciones en las funciones normales de origen neurológico. Estas pueden manifestarse por dificultad en el almacenamiento de la orina o en el vaciamiento vesical²

La disineria detrusor esfínter (DDE) es una condición caracterizada por la actividad simultanea del músculo detrusor y el esfínter uretral externo¹. El síntoma más común que acompañan a la DDE es el chorro urinario descoordinado e interrumpido. Los signos urodinámicos muestran una asociación entre una alta presión miccional y la interrupción del flujo, sin alteración del vaciado total de la vejiga. Al evaluar a niños pequeños con disfunción miccional aparente, se debe tener precaución y no interpretar síntomas intermitentes y transitorios como patológicos, lo que conduciría a realizar estudios innecesarios. Si en cambio, la disfunción miccional persiste mas allá del periodo de aprendizaje de control de esfínteres, en especial si se asocia con complicaciones urinarias como uro sepsis recurrente, pueden existir causas anatómicas y neurológicas que deben ser estudiadas. La localización de la lesión neurológica en la DDE que ocasiona los síntomas puede encontrarse a tres niveles distintos: por encima del tallo cerebral, en la médula espinal o en el sistema nervioso.

periférico. Entre las múltiples patologías que afectan al sistema nervioso y que pueden manifestarse con síntomas a nivel del tracto urinario inferior se encuentran: accidente cerebrovascular, ataxia cerebelar, tumores cerebrales, hidrocefalia, parálisis cerebral, retraso mental, enfermedad de parkinson, síndrome de shy-Drager, esclerosis múltiple, mielodisplasia, agenesia sacra, lesión medular, diabetes, hernia de discal, enfermedades infecciosas como: SIDA, síndrome de Guillain Barre, Herpes, virus linfotrófico T humano, enfermedad de Lyme, poliomielitis, sífilis, tuberculosis, cirugía pélvica radical: resección de carcinoma rectal e histerectomía radical, cirugía de la médula espinal, compresión medular y vejiga neurogénica no neurogénica como en el síndrome de Hinman².

La DDE es un padecimiento que siempre amerita un manejo. Es preciso contar con una historia clínica completa que cuente con interrogatorio examen físico, exploración neurológica así como exámenes de laboratorio y gabinete.

Por último y como parte fundamental de la evaluación del paciente con DDE se debe realizar un estudio urodinámico completo.

La toxina botulínica es producida por la bacteria anaeróbica Gram positiva *Clostridium botulinum*. Fue aislada por primera vez en 1897 por van Ermengem y es una de las neurotoxinas más potentes conocidas por el ser humano. Estructuralmente esta compuesta por una doble cadena de aminoácidos de 150kDa, constituida por una cadena ligera de 50kDa y una cadena pesada de 100kDa, ambas unidas por un puente disulfuro. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la liberación de acetilcolina en la unión colinérgica pre sináptica. Aunque existen siete neurotoxinas inmunológicamente distintas con diferentes proteínas blanco intracelulares y características de acción distintas solo las toxinas botulínicas serotipo A y B tienen uso clínico. La neurotoxina botulínica puede inhibir la liberación de neurotransmisor de las neuronas sensoriales y resultar en

desensibilización periférica. La neurotoxina botulínica puede también bloquear la liberación central de glutamato y disminuir los receptores de aminoácidos excitadores, los cuales son importantes para la percepción del dolor³.

Desde la aplicación la toxina Botulínica tipo A por primera vez por Steinhardt en 1997 para el tratamiento de la DDE, se ha extendido su uso al tratamiento de niños con hiperactividad del detrusor o del esfínter, neurogénicos o no neurogénicos, resistentes a tratamientos convencionales. Desde entonces su uso ha extendido al tratamiento de niños con hiperactividad del detrusor no neurogénica resistentes a tratamiento y disfunción miccional refractaria. La duración de la parálisis inducida varia dependiendo del tipo de músculo tratado. En casos de hiperactividad del detrusor neurogénica y no neurogénica, el efecto del tratamiento dura de 10 a 12 meses y en el caso del músculo estriado unas 12 a 18 semanas³.

La patología de base más común en la población pediátrica afectada por hiperactividad del detrusor neurogénica es el mielomeningocele (93%), seguido por los tumores de la médula espinal y trauma. Los tratamientos de primera línea en la población pediátrica incluyen los fármacos antimuscarínicos y el cateterismo limpio intermitente, sin embargo 10 a 15 % de estos pacientes presentan enfermedad refractaria y efectos colaterales adversos severos⁴.

La hipótesis para su uso es que el periodo de parálisis de la musculatura del piso pélvico y el esfínter urinario externo después de la inyección de toxina botulínica es suficiente para corregir el patrón incorrecto de micción y reaprender la relajación de la musculatura del piso pélvico utilizando la uroterapia estándar por lo tanto⁶.

Debido a la gran prevalencia de enfermedad vesical, el uso de la toxina botulínica para vejiga hiperactiva e hiperactividad de detrusor se ha estudiado en forma más extensa. Sin embargo en el

campo de disinergia detrusor-esfínter neurogénica y no neurogénica, la inyección de toxina botulínica en el esfínter uretral o en el piso pélvico continúa siendo un tratamiento prometedor^{7,8}.

OBJETIVO

Evaluar la mejoría en los síntomas y los parámetros de la uroflujometría con el uso de toxina botulínica en el manejo de la disinergia detrusor esfínter en pacientes pediátricos con vejiga neurogénica.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal para determinar el impacto clínico del uso de toxina botulínica tipo A en el manejo de la disinergia detrusor esfínter en pacientes pediátricos con vejiga neurogénica. El universo de estudio fueron los pacientes atendidos en el servicio de urología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de vejiga neurogénica y disinergia detrusor esfínter tratados con inyección endoscópica de toxina botulínica tipo A.

Se evaluaron en etapa pre y post aplicación de Toxina botulínica los siguientes signos y síntomas: urgencia urinaria, escapes parciales diurnos de orina, incontinencia urinaria total, episodios de retención aguda de orina, tenesmo urinario, escapes nocturnos de orina e infecciones urinarias de repetición. En todos se realizó Ultrasonido renal, cistouretrografía miccional, examen general de orina, urocultivo, así como uroflujometría con electromiografía del esfínter uretral externo, antes y después de la aplicación de Toxina Botulínica tipo A.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 155 casos vistos en la consulta externa de urología y catalogados como vejiga neurogénica. 38 pacientes mostraron DDE. 16 fueron hombres y 22 mujeres, edad promedio de 9.3 años (rango de 1 a 19 años) (**TABLA 1**). A todos los pacientes estudiados se les aplicó 100U de toxina botulínica tipo A en el esfínter uretral externo (EUE). De los signos y síntomas evaluados el más frecuente fue la infección de vías urinarias de repetición con un total de 19 casos, seguido por incontinencia urinaria total en 18, urgencia urinaria en 15, hidronefrosis en 12, escapes diurnos en 12 y escapes nocturnos en 12 pacientes (**TABLA 2**). Posterior a la aplicación de toxina botulínica se observó la siguiente respuesta: la infección de vías urinarias se resolvió en 15 pacientes (84.2%), incontinencia total en 15 (83.3%), hidronefrosis en 10 (83.3%), urgencia urinaria en 10 (66.6%), escapes nocturnos en 2 (16.6%) y escapes diurnos en 10 (83.3%) (**TABLA 3**). De los síntomas menos frecuentes, la RAO y el tenesmo se resolvieron en 100% de los casos y la polaquiuria en 50%.

Los parámetros evaluados durante la uroflujometría fueron el Qmax, Q medio, tiempo y volumen miccionado. En la etapa pre aplicación de toxina botulínica el resultado promedio en Qmax fue de 14ml/seg (1.9-35ml/seg), el Q medio de 6.5ml/seg (1.1-13.4ml/seg), el tiempo de micción de 25 segundos (15-46 segundos) y el volumen miccionado de 75ml (11-208ml). Posterior a la aplicación de toxina botulínica los resultados fueron los siguientes: Qmax de 18.9ml/seg (7.4-35.3ml/seg), Q medio de 9.9ml/seg (2.5-18ml/seg), tiempo de 15.8 segundos (5-31 segundos) y volumen de 106 ml (50-196ml) (**TABLA 4**).

No hubo efectos colaterales debido al fármaco en ningún caso.

DISCUSION:

La disinergia detrusor-esfínter es un patrón miccional en lesionados medulares con niveles por encima del sacro. Trae consecuencias graves para el tracto urinario inferior y superior derivadas de las altas presiones intravesicales y residuos postmiccionales, así como síntomas molestos para los pacientes como la incontinencia urinaria y la dependencia y otros potencialmente mortales como los episodios de disreflexia. Un tratamiento inadecuado puede llevar a perpetuar esta situación con sus consecuencias devastadoras para todo el tracto urinario. La primera línea de tratamiento para pacientes con disinergia detrusor-esfínter consiste en disminuir los residuos y las presiones intravesicales con cateterismos intermitentes así como las contracciones involuntarias del detrusor con el uso de anticolinérgicos. Desafortunadamente no todos los pacientes se adhieren adecuadamente a este tratamiento por diferentes razones, desde dificultades en el paso de las sondas por trauma uretral o inhabilidad manual, hasta intolerancia a los medicamentos. Algunos siguen estricta y adecuadamente las pautas de tratamiento pero a pesar de esto las complicaciones aparecen y en muchas ocasiones persisten en el tiempo. Hasta 50% tienen infecciones sintomáticas cuya incidencia aumenta con el tiempo, la tercera parte de los hombres y 5% de las mujeres tienen sangrado a largo plazo. La estrechez uretral aumenta con el seguimiento y la mayoría de los casos se presentan después de los primeros 5 años, con cerca de un 15% de pacientes con alteraciones uretrales que dificultan el cateterismo, 2 a 4% requieren manejo quirúrgico.

Desde hace más de 20 años contamos con la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la disinergia detrusor-esfínter. Si bien no es el método de primera línea en estos pacientes, se convierte en una muy buena opción en aquellos que no son candidatos o en los que han fallado

otros planteamientos terapéuticos. Esta potente toxina, producto del Clostridium Botulinum, fue aprobada inicialmente para usos faciales y estéticos¹¹. Hoy en día los urólogos la hemos adoptado no solo para la micción no coordinada sino también para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor, cistitis intersticial, retención urinaria y patologías prostáticas; con buenos resultados a pesar de no estar aprobada su aplicación en tracto urinario inferior por la FDA¹².

A pesar de tratarse de un procedimiento mínimamente invasivo con un perfil de seguridad excelente, se han reportado síntomas irritativos miccionales o hematuria y raramente debilidad generalizada, disfagia, diplopía, visión borrosa, boca seca y malestar general¹³. En nuestra serie no tuvimos ninguna complicación mayor.

En general observamos una notable mejoría de la sintomatología y las infecciones de repetición similar a los reportes de la literatura, así como una mejoría en el patrón de la uroflujometría posterior a la aplicación de toxina botulínica en el esfínter uretral externo.

Encontramos como una limitación de nuestro estudio el ser una serie de casos analizados en forma retrospectiva, sin embargo y como principal aportación encontramos que es la serie más grande casos reportados en la literatura en México.

CONCLUSION:

La aplicación de toxina botulínica en el esfínter uretral externo como tratamiento para la DDE es una opción técnicamente reproducible, efectiva y segura, con resultados favorables para el control de los síntomas y el restablecimiento del desequilibrio funcional que repercuten en el funcionamiento de tracto urinario superior.

BIBLIOGRAFIA

1. Urology. CAMPBELL-WALSH 10 EDITION 2012. (3) 66: 1947-1957.
2. Textbook of Neurogenic Bladder 2nd EDITION. Jackes Corcos-Erik Schick. 9: 149-162.
3. Franco ET AL. The use of botulinum toxin A injection for the management of external sphincter dyssynergia in neurologically normal children. The Journal of Urology 2007;178:1775-1780.
4. AHMADI ET AL. Intravesical electromotive botulinum toxin type A administration: preliminary findings for the treatment of children with myelomeningocele and refractory neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol Suppl 2010;9(2):217
5. Monsiello G ET AL. A Minimally Invasive Approach in the Treatment of Vesicoureteral Reflux in Neurogenic Bladder in Children. European urology 55 (2009) 253 – 256.
6. Prajni Sadananda, Bahareh Vahabi and Marcus J. Drake. Bladder Outlet Physiology in the Context of Lower Urinary Tract Dysfunction. Neurourology and Urodynamics 30:708–713 (2011).
7. Beth A. Drzewiecki & John C. Thomas & John W. Brock. Lower Urinary Tract Dysfunction: A Childhood Problem in Adults? Curr Bladder Dysfunct Rep (2011) 6:128–134
8. Hung-Jen Wang & Yao-Chi Chuang & Michael B. Chancellor. Neurotoxin Use for Voiding Dysfunction. Curr Bladder Dysfunct Rep (2011) 6:182–189

9. Vesna Petronijevic ET AL. Botulinum Toxin Type A in Combination With Standard Urotherapy for Children With Dysfunctional Voiding. THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 178, 2599-2603, December 2007.
10. Janet Chase, Paul Austin,* Piet Hoebeke and Patrick McKenna. The Management of Dysfunctional Voiding in Children: A Report From the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 183, 1296-1302, April 2010.
11. Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. Muscle Nerve 2004; 29: 628-44.
12. Roger Dmochowski and Peter K. Sand. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. BJU 2007;99:247-262.
13. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. Spinal Cord 2002;40(11):599-600.

GRAFICA 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS EVALUADOS

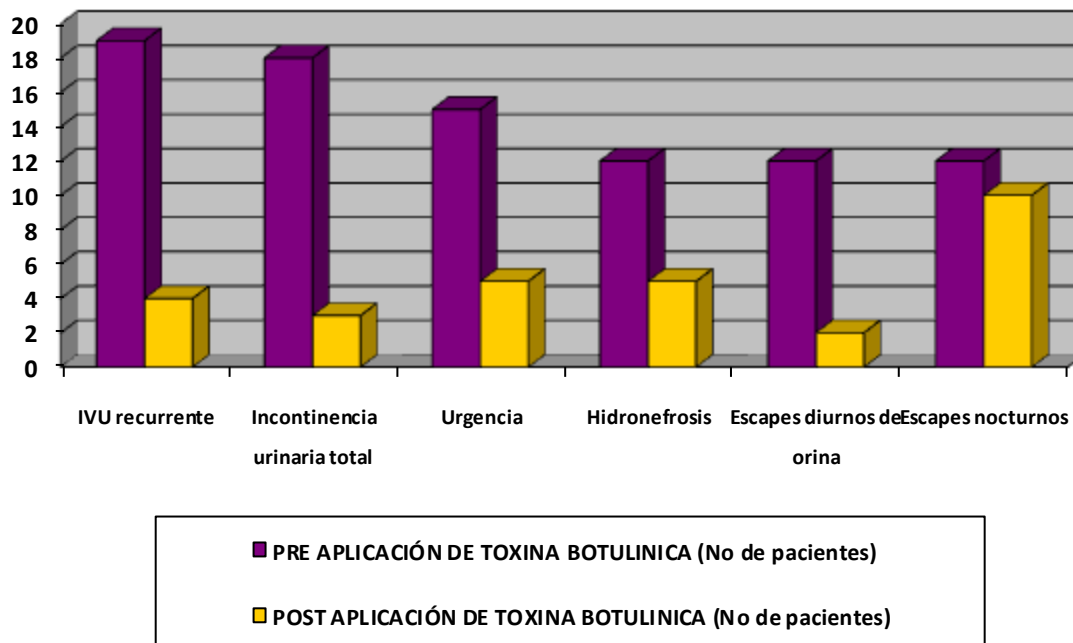


TABLA 3. PORCENTAJE DE MEJORÍA DE SÍNTOMAS

SIGNOS Y SINTOMAS	MEJORIA
IVU recurrente	84.2%
Incontinencia urinaria total	83.3%
Urgencia	66.6%
Hidronefrosis	83.3%
Escapes diurnos de orina	83.3%
Escapes nocturnos	16.6%

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS

Edad promedio	9.3 años (rango de 1 a 19 años)
Sexo	Masculino 16 (42.1%) Femenino 22 (57.9%)

TABLA 2. SIGNOS Y SÍNTOMAS EVALUADOS

SIGNOS Y SINTOMAS	PRE APLICACIÓN DE TOXINA BOTULINICA (No de pacientes)	POST APLICACIÓN DE TOXINA BOTULINICA (No de pacientes)
IVU recurrente	19	4
Incontinencia urinaria total	18	3
Urgencia	15	5
Hidronefrosis	12	2
Escapes diurnos de orina	12	2
Escapes nocturnos	12	10

PARAMETRO	PRE TOXINA BOTULINICA	POST TOXINA BOTULINICA
Qmax	14 ml/seg	18.9 ml/seg
Qmedio	6.5 ml/seg	9.9 ml/seg
Tiempo	25 seg	15.8 seg
Volumen	75 ml	106 ml

TABLA 4. RESULTADOS DE UROFLUJOMETRIA