



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA AGN & ASOC.
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

INYECCIÓN DE MIOBLASTOS AUTOLOGOS EN
SUBMUCOSA URETRAL DE MUJERES CON
INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

QUE PRESENTA EL:

DR. JOSÉ MEDINA FLORES

TUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO JAVIER GUTIÉRREZ NÁJAR

DRA. MARÍA DEL SOCORRO BENAVIDES SALAZAR



Hospital Angeles

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



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.

DR. ALFONSO JAVIER GUTIERREZ NAJAR

Profesor Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción
Director General de Clínica de Reproducción y Genética
Hospital Ángeles del Pedregal

DRA. MARÍA DEL SOCORRO BENAVIDES SALAZAR

Profesora adjunta del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción
Clínica de Reproducción y Genética
Hospital Ángeles del Pedregal

DEDICATORIA

**A DIOS,
POR SU BONDAD Y BENDICIONES
QUE ME HA DADO DURANTE MI VIDA.**

**A MI ESPOSA ALEJANDRA,
PORQUE SIN SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL
FUERAN INCONCEBIBLES ESTOS LOGROS.**

**A MI HIJA MARÍA FERNANDA,
QUIEN HA VENIDO A DARLE LUZ,
SENTIDO Y MUCHO AMOR A MI VIDA.**

**A MIS PADRES
POR INDICARME EL CAMINO CORRECTO DE LA VIDA.**

**A MIS PROFESORES
EN ESPECIAL AL DR. ALFONSO GUTIÉRREZ Y
A LA DRA. SOCORRO BENAVIDES
POR SU PACIENCIA Y ENSEÑANZA.**

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPÓTESIS	7
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	7
REVISIÓN	8
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	33

RESUMEN

TÍTULO: INYECCIÓN DE MIOBLASTOS AUTOLOGOS EN SUBMUCOSA URETRAL DE MUJERES CON INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

Dr. José Medina Flores

CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA AGN Y ASOCIADOS

INSTITUTO MEXICANO DE TERAPIA CELULAR

HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: Estudios clínicos previos sugieren que la inyección de mioblastos autólogos, pueden provocar una regeneración completa del rabdoesfinter, así como recuperar la función fisiológica del mismo, obteniendo excelentes resultados en las pacientes que cursan con incontinencia urinaria de esfuerzo. Por lo que nuestro objetivo fue, evaluar la eficacia de dicho tratamiento aplicado en pacientes que acudieron a nuestra clínica a las cuales se les diagnosticó incontinencia urinaria de esfuerzo.

MATERIAL Y METODO: Fueron evaluadas 8 pacientes femeninas, con diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo, mediante un estudio piloto de tipo prospectivo, a las cuales se les realizó una historia clínica completa, se les aplicó un cuestionario de calidad de vida y severidad referente a la incontinencia, así como pruebas de laboratorio (BH, QS, EGO) y estudios de urodinamia multicanal. Posteriormente fueron sometidas a biopsia del músculo bíceps (brazo derecho 1 cm. aprox.), posteriormente estas células fueron cultivadas durante 6 semanas obteniendo una cantidad promedio de mioblastos autólogos de 40 millones por ml. Los cuales fueron inyectados bajo sedación mediante uretroscopía en uretra media y rabdoesfinter (radio 3,6 y 9). Evaluando resultados clínicos a las 6 semanas, mediante cuestionario de calidad de vida, cuestionario de severidad de síntomas y estudio urodinamico multicanal. Para analizar las variables del estudio se realizó la prueba de Wilcoxon. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS (versión 12.0). Los valores p menores o iguales a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS: No se presentó infección o contaminación celular durante el cultivo de las mismas, el tiempo promedio de cultivo fue de 7.2 semanas. La biopsia de músculo y la inyección de mioblastos autólogos por vía endoscópica fueron llevadas a cabo completamente sin ninguna complicación, y el depósito de las células en el lugar correcto se corroboró por medio de ultrasonido transabdominal.

La edad promedio de 63.25 (rango 48-84) (D/E 12.48), el índice de masa corporal promedio fue de 23.86 (rango 19.3-28.7) (D/E 3.95), el promedio de partos fue de 2.5 (rango 0-6) (D/E 1.85). El cuestionario de salud mostró una mejoría con una P significativa casi en la totalidad de las variables, así mismo en el score de severidad de síntomas, en donde se encontró un promedio antes del tratamiento de 5.38 y posterior al mismo de 2.75 con una P significativa = 0.005. El estudio de urodinamia multicanal previo y post tratamiento, se encontró una P significativa principalmente en la presión máxima de cierre en reposo con un promedio de 34.88 antes y 46.88 cm. H₂O después del tratamiento (P=0.005), el área de presión de cierre mostró un promedio de 59.88 y 79.88 respectivamente (P=0-005).

El estudio urodinámico post tratamiento demostró que no se presentó obstrucción urinaria en ninguna de las pacientes, observándose una mejoría clínica en la mayoría de las pacientes.

CONCLUSIONES: La inyección de mioblastos autólogos en la submucosa uretral, así como en el esfínter es una nueva y prometedora opción de tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, como lo demuestran los estudios realizados tanto en animales de experimentación como en seres humanos. Aunque nuestros resultados son preliminares, y la muestra estudiada es pequeña, se observaron resultados favorables en forma inmediata posterior al tratamiento y sin complicaciones.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria representa un serio problema en pacientes adultas, así como en las de edad avanzada. Se considera una enfermedad devastadora tanto médica como socialmente. La incidencia ha ido en aumento, en los Estados Unidos se estima que representa un costo anual de 27 billones de dólares. La mayor proporción de este gasto se genera en el tratamiento, uso de pañales desechables y toallas sanitarias, además del tratamiento médico y quirúrgico (1).

Las causas más comunes de incontinencia urinaria son una excesiva actividad del detrusor (causa neurogénica e idiopática), la cual es conocida como incontinencia de urgencia, y la incompetencia compleja del esfínter uretral, la cual es conocida como incontinencia de esfuerzo o de estrés. Debido a que el 78 % de las mujeres que sufren incontinencia urinaria se encuentran dentro del grupo de incontinencia urinaria de esfuerzo o mixta, el tratamiento que se requiere en la mayoría de las pacientes deberá ser enfocado en el complejo esfínter-uretra, es decir, en la uretra y el rabdoesfínter de músculo estriado. (22)

Se sabe que conforme avanza la edad, la vejiga va perdiendo la capacidad y la habilidad de posponer su vaciamiento. Asimismo, la presión máxima uretral de cierre y la longitud declinan conforme avanza la edad. La prevalencia reportada en estudios epidemiológicos varía ampliamente. Esto se debe principalmente a las diferencias existentes en las definiciones, poblaciones y métodos de recolección de la información y datos utilizados en estos estudios, se reporta a nivel mundial una afección entre un 10 a un 35%. La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es el tipo más frecuente de incontinencia urinaria (IU) en mujeres.

Los factores que afectan el cierre de la uretra, incluyen el tono muscular uretral liso y estriado, así como las propiedades de soporte de la mucosa y submucosa uretral, especialmente la capa submucosa vascular. Una pobre función de la mucosa, debido a atrofia y disminución de la vascularización, puede contribuir a la incontinencia de esfuerzo, especialmente en mujeres de edad avanzada con niveles bajos de estrógeno.

El rabdoesfinter es una capa muscular que rodea a la uretra en forma ventral y lateral y brinda una integridad en el mecanismo de cierre uretral, por lo que en las pacientes que cursan incontinencia presentan problema de reducción en el tono así como en la contractilidad del rabdoesfinter y por consiguiente la uretra no presenta un cierre completo. El daño de este músculo puede resultar de una lesión en el momento del parto o durante un procedimiento quirúrgico. Así mismo una apoptosis espontánea puede ocurrir en pacientes de edad avanzada. (22)

El concepto del uso de inyectables para aumentar la resistencia y por lo tanto tratar la incontinencia urinaria se ha conocido desde hace 60 años (2). Los primeros agentes tales como parafina o dondren, actuaban como un medio esclerosante causando muchas veces estenosis de la uretra. A principios de los 70s se introdujo el primer material de relleno (ocupante de espacio o “bulking”) elaborado con politetrafluoroetileno (teflón), se introdujo como un posible material para el tratamiento de la incontinencia urinaria. (3). A esto le siguieron varios reportes que estaban en desacuerdo con los resultados y complicaciones a largo plazo, especialmente la migración de partículas de estas sustancias hacia los pulmones (4, 5) y cerebro (6) causando altas tasas de morbilidad. Recientemente se han desarrollado aloplásticos como el “colágeno” que, inyectados en la mucosa uretral dan, un efecto de engrosamiento. También se han utilizado partículas en suspensión de silicón y sustancias potencialmente nuevas como el gel de alcohol de polivinilo (7), dextrómeros en hialuronidaza, y bioglass (8).

Los efectos secundarios inmunogenéticos a largo plazo y la posible migración de estas sustancias, han permitido el desarrollo de técnicas donde se usan materiales autólogos tales como la propia grasa del paciente; sin embargo, estudios experimentales han demostrado que a largo plazo más del 90% de los implantes de grasa se pierden y las inyecciones deben repetirse con mucha frecuencia. (9)

Existen pocas investigaciones bien diseñadas sobre los diferentes métodos de tratamiento y sus resultados clínicos en esta condición.

Existen varias opciones para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dependiendo de su clasificación; por ejemplo, de esfuerzo, de urgencia, etc. Estos tratamientos incluyen fármacos, cirugías, colocación de prótesis, psicológicos, etc.

Los tratamientos quirúrgicos están en aumento y se practican colocando materiales que originan engrosamiento al cuello de la vejiga, que idealmente no sean inmunogénicos, no migratorios, biocompatibles, inyectables que causen una reacción inflamatoria mínima, retengan el efecto de engrosamiento o abultamiento de la submucosa, y sean razonablemente económicos; sin embargo, ninguno de los disponibles en la actualidad llenan los criterios antes mencionados.

El tener una imagen ultrasonográfica transrectal o transabdominal durante el procedimiento es importante para poder inyectar el material en el lugar exacto, y es uno de los factores clave para un resultado satisfactorio.

Dependiendo de la longitud de la uretra y del sitio de la inyección ya sea transuretral, transvesical anterógrada, periuretral, de la etiología, la cantidad de material inyectado, el número de procedimientos y el material de relleno usado, el promedio de mejoría varía.

El propósito de esta investigación es realizar un estudio piloto, para evaluar si la inyección periuretral de mioblastos homólogos y autólogos precursores de fibras musculares, mejoran la función del esfínter uretral en la incontinencia urinaria de esfuerzo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la finalidad de solucionar el problema de biocompatibilidad, migración, y reacciones inmunogénicas a corto y largo plazo, el uso de células y tejidos autólogos ha sido el foco de estudios experimentales recientes.

El problema con los trasplantes de tejidos libres no vascularizados es el de una pérdida significativa del volumen del implante a largo plazo. Esto puede ser superado con el uso de células precursoras tales como células madre, mioblastos (10) y condrocitos, los cuales, de acuerdo a estudios preliminares, inducen la formación de tejido en el sitio de la inyección, dando a los implantes una forma uniforme y estable después de varios meses, restableciendo la función anti apoptosis que genera el problema.

Los mioblastos, las células precursoras mononucladas del músculo esquelético, son diferentes de otras células en muchos sentidos. Naturalmente los mioblastos se fusionan para formar miotubos postmitóticos multinucleados, lo cual resulta a largo plazo en la expresión y liberación de proteínas bioactivas. Los mioblastos han sido extensamente estudiados, se sabe que actúan como vehículos de entrega para genes del músculo esquelético (11), en algunas enfermedades musculares como la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Aunque también han sido extensamente usados en muchas terapias génicas tales como la transferencia y expresión del factor IX de la hemofilia B ((12), para retardo en el crecimiento y la liberación sistémica de hormona de crecimiento (13), transferencia del gen de la proinsulina humana para Diabetes Mellitus entre otras. Los mioblastos han sido usados en estas enfermedades no relacionadas con los músculos por su habilidad para volverse postmitóticas y crear un reservorio génico que secreta moléculas que juegan un papel terapéutico. En realidad, los miotubos transplantados han demostrado persistir y expresar proteínas terapéuticas en cerebro por 6 meses (14) y en el tejido subcutáneo por al menos 3 meses post implantación (15).

Algunos estudios clínicos recientes revelan la eficacia del uso de mioblastos inyectados en la mucosa suburetral con fines terapéuticos en el problema de la incontinencia urinaria. (16).

HIPÓTESIS

1.- La inyección intrauretral de mioblastos autólogos permitirá una mejoría de la incontinencia urinaria de esfuerzo, restableciendo la disminución de células funcionales causadas por la apoptosis

JUSTIFICACIÓN

1.- Con base en estudios anteriores, es factible que la cosecha de mioblastos obtenidos por aspiración de una muy pequeña cantidad de músculo esquelético del brazo del paciente, puedan crecer en cultivos y posteriormente ser trasplantados en la mucosa y el rabdoesfinter uretral, provocando una regeneración del mismo así como una recuperación de la función del mismo.

2.- Esta técnica es mínimamente invasiva y puede ser aplicada a todos los tipos de incontinencia urinaria de esfuerzo.

OBJETIVOS

1.- Curar la incontinencia urinaria de esfuerzo.

2.- Regenerar el rabdoesfinter y la mucosa uretral.

REVISIÓN

Creemos conveniente una breve revisión de la Incontinencia Urinaria, para una mejor comprensión de nuestro trabajo.

A). DEFINICIÓN

En años anteriores, las distintas definiciones existentes para la disfunción de las vías urinarias bajas (VUB), incluyendo la incontinencia urinaria (IU), hacían extremadamente difícil la comparación de resultados entre los diferentes estudios existentes.

- En 2002, la Sociedad de Incontinencia Urinaria actualizó y estandarizó la terminología y definiciones correspondientes a la disfunción de las VUB, incluyendo la IU.
- La disfunción de las VUB se puede clasificar en cuatro niveles: síntomas, signos, observaciones urodinámicas y la enfermedad como entidad completa.
- Los síntomas son los cambios percibidos por la paciente, mencionados durante el interrogatorio cuando acude con el médico.
- Los signos son las observaciones objetivas hechas por el médico durante la exploración física.
- Los estudios de urodinamia como la cistometría de llenado y los estudios de flujo de presión pueden dar una visión más exacta de la causa de la enfermedad.
- El principal síntoma de la IU es la fuga involuntaria de orina que puede diferenciarse en tres tipos principales: Incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE),

Incontinencia urinaria de urgencia (IUU) e Incontinencia urinaria mixta (IUM).

- El síntoma principal en la IUE es la fuga involuntaria de orina al realizar esfuerzo, toser, o estornudar.
- El síntoma principal en la IUU es la fuga involuntaria de orina acompañada o precedida inmediatamente por urgencia.
- El síntoma principal en la IUM es la fuga involuntaria de orina asociada con urgencia y también con esfuerzo, al estornudar o toser.

B). FISIOPATOLOGÍA DE LA INCONTINENCIA

- La IUE se produce cuando existe un incremento súbito en la presión vesical debida a esfuerzo (esfuerzos voluntarios, estornudos, tos) y excede la presión intrauretral.
- Existen actualmente dos explicaciones anatomopatológicas para la IUE; la hipermovilidad del cuello vesical/uretral y/o la disfunción intrínseca del esfínter (DIE)
- La hipermovilidad del cuello vesical/uretral resulta en un descenso del cuello vesical y de la uretra proximal durante situaciones de esfuerzo e impide la compresión uretral de manera que la uretra no responde en forma suficiente al incremento de la presión abdominal, incrementándose bruscamente la presión vesical.
- La DIE resulta en una contracción insuficiente del rabdoesfínter impidiendo que se tenga un incremento suficiente en la presión intrauretral para compensar el aumento de la presión abdominal.

C). ASPECTOS ANATÓMICOS.

La vejiga urinaria es un órgano muscular hueco que actúa como un reservorio para la orina. Comprende el cuerpo de la vejiga, en donde se recolecta la orina y la pared vesical. La pared vesical se compone de diferentes capas, incluyendo el músculo liso del detrusor que ayuda a expandir la vejiga sin incrementar la presión durante la fase de llenado y que es responsable de la contracción vesical durante el vaciamiento. El trígono vesical es área muscular triangular, situado en la pared posterior, junto al cuello y que, entre otras funciones evita el reflujo de orina durante el vaciamiento. En los ángulos superiores del trígono entran los dos uréteres, y en el ápex inferior se encuentra la abertura que a través del cuello vesical desemboca en la uretra.

La uretra femenina es un tubo fibromuscular de aproximadamente 3.15 cm de largo. Su pared está formada por una capa interna de fibras de músculo liso, una capa externa de fibras de músculo estriado y elementos no musculares como la mucosa, los vasos submucosos y el tejido conectivo. (Fig.)

El sistema del esfínter uretral femenino consiste en músculo liso inervado por el sistema nervioso autónomo, así como de músculo estriado inervado por nervios somáticos. Existe un acuerdo general que las fibras nerviosas autonómicas que inervan el esfínter muscular liso se originan en el plexo pélvico. Y la innervación del esfínter urinario voluntario sigue siendo una controversia pero muchos autores están de acuerdo que proviene de ramas del nervio pudendo. (18)

Como se ha comentado existen dos esfínteres involucrados en el control del flujo urinario. El esfínter de músculo liso del cuello de la vejiga y el de músculo estriado también llamado rabdoesfínter. El esfínter de músculo liso es de control involuntario y mantiene tanto la vejiga como la parte superior de la uretra cerrada durante la fase de almacenamiento. A menudo se vuelve incompetente durante las últimas décadas de la vida, aún cuando la mujer permanezca continente.

- El Rabdoesfínter está formado por fibras de músculo estriado y es de control voluntario. Es más grueso en la mitad anterior (dos tercios de la uretra) y tiene una forma proximal y distal en herradura. Presenta tejido conectivo entremezclado en la parte posterior que coincide con la pared anterior de la vagina.
- Además de las estructuras de las vías urinarias bajas, el piso pélvico juega un papel crítico en la continencia urinaria. Los músculos del piso pélvico (MPP o músculos elevadores del ano) soportan y mantienen la posición del cuello de la vejiga y la uretra y permiten la compresión de la uretra contra la pared anterior de la vagina. Esto es particularmente importante cuando la actividad física produce un incremento repentino de la presión abdominal y el cuello de la vejiga tiende a irse hacia abajo.
- En el control neurológico intervienen diversas vías y neurotransmisores.
- El nervio simpático hipogástrico y el neurotransmisor Noradrenalina están involucrados en la relajación del músculo liso del detrusor mediada por receptores β_3 – adrenérgicos y la contracción del músculo liso uretral mediado por receptores α_1 - adrenérgicos, permitiendo el almacenaje de orina en la vejiga. Este almacenaje también es permitido por el nervio somático pudendo y su neurotransmisor acetilcolina, induciendo la contracción del rabdoesfínter estriado. La actividad del nervio pudendo es controlada por el glutamato cuya acción es facilitado por la

serotonina y la noradrenalina en el núcleo de Onuf situado en la parte baja de la médula espinal.

- El vaciamiento se inicia cuando se elimina el glutamato, se inhibe el sistema nervioso simpático y somático, y se activa el sistema parasimpático que libera acetilcolina e induce a los receptores M3 provocando la contracción del músculo liso del detrusor.

Los procesos de almacenaje y vaciamiento urinario se encuentran bajo control del Sistema Nervioso Central en el centro pontino de la micción

D). IMPLICACIONES FUNCIONALES DE LAS ESTRUCTURAS ANATOMICAS

Las estructuras anatómicas tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la continencia urinaria y fecal. Cualquier alteración anatómica puede derivar en una disfunción. Las causas anatómicas que probablemente ocasionan una pérdida de la continencia de orina son: un descenso de la unión uretrovesical, un fallo de los ligamentos pubouretrales, una alteración de la pared uretral (esfínter intrínseco) y un fallo de la función del esfínter estriado.

Un descenso de la unión uretrovesical altera la distribución de las presiones abdominopelvianas. Cuando la unión uretrovesical se mantiene en su nivel natural, la vejiga y la uretra proximal se encuentran por encima del diafragma pelviano y por tanto dentro de la cavidad pelviana. Las presiones abdominales se transmiten por igual a la vejiga y a la uretra proximal cerrando la luz uretral.

Unos ligamentos pubouretrales débiles no pueden mantener a la uretra en su localización anatómica normal por detrás del pubis, y la uretra no responde adecuadamente a las fuerzas musculares que la deben elongar y comprimir, es lo que conocemos como **hipermovilidad uretral**.

La función del esfínter intrínseco de la uretra puede deteriorarse como consecuencia de tejido cicatricial u otras patologías dentro de la pared uretral. Las proporciones de los diferentes tipos de tejidos que forman la estructura uretral pueden contribuir al

funcionamiento correcto o incorrecto del esfínter intrínseco. Con la edad, el volumen relativo del tejido conjuntivo aumenta mientras que el del tejido muscular estriado y vascular disminuye; el volumen del tejido muscular liso suele permanecer constante. Estos cambios en el volumen relativo afectan tanto a la acción de los componentes musculares como a la eficiencia de las anastomosis arteriovenosas en la capa submucosa de la uretra. Estos sistemas vasculares se ingurgitan con la entrada de sangre, la submucosa se hincha y el diámetro de la luz disminuye. Este sistema está controlado hormonalmente y, por consiguiente, una disminución de los niveles estrogénicos en la menopausia puede afectar su función.

Una disminución del volumen de las fibras musculares estriadas en el esfínter urogenital puede producir una disminución importante de su capacidad funcional. El esfínter estriado extrínseco es el responsable del cierre de la uretra por sus fibras circulares (porciones uretral y uretrovaginal) y de la compresión de la misma uretra contra la vagina por el músculo compresor de la uretra.

E).- ESTUDIOS EN ANIMALES

Recientemente, se han publicado numerosos estudios sobre el trasplante de mioblastos para la reparación de la disfunción miocárdica (16) como vectores de entrega en terapias génicas. Se han realizado estudios en animales utilizando mioblastos de músculo esquelético autólogo en el espesor del músculo liso de la vejiga y uretra, en los que se demuestra la persistencia y proliferación de los mioblastos inyectados (17), así como la formación de miotubos, los cuales son capaces de contraerse y de sobrevivir un periodo de tiempo razonable. Cuando los mioblastos se fusionan para formar miotubos estas células detienen su división (maduran) y son capaces de expresar marcadores como β -galactosidasa, que nos sirven como método de detección (17).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio piloto donde se incluirán 8 pacientes para su estudio y tratamiento.

A. CRITERIO DE INCLUSIÓN

- Mujeres de cualquier grupo de edad que tengan el diagnóstico de Incontinencia Urinaria de Esfuerzo.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que cursen con otros tipos de Incontinencia Urinaria.
- Presentar una orina residual mayor de 100 ml.
- Diagnóstico de un detrusor hipotónico
- Enfermedad sistémica y/o crónico degenerativa descompensada.
- Tratamiento previo de radioterapia pélvica
- Que presenten < de 6 meses de puerperio.

C. DIAGNÓSTICO

- La evaluación inicial de cada paciente incluirá una historia clínica, una valoración general y una evaluación de síntomas con el cuestionario de calidad de vida, y el cuestionario de severidad de la incontinencia, Hoja de datos e Historia clínica. (Ver formas anexas).
- Se realizarán los siguientes exámenes de laboratorio: B.H., Q.S., E.G.O.
- La evidencia de pérdida de orina durante el esfuerzo, estornudar o toser junto con una prueba positiva de tos o apósito son indicativos de IUE.
- Pruebas urodinámicas (flujometría, cistometría, perfilometría y estudio de flujo/presión). Ultrasonido uretral, cistoscopia.

D. PREPARACIÓN DE LOS MIOBLASTOS ESQUELÉTICOS AUTOLOGOS

Se realizará a cada paciente una biopsia del músculo bíceps con la cual se obtendrán aproximadamente de 0.6 a 1 gr. de tejido el cuál deberá ser colocado en un frasco con medio de transporte Ham F-10 suplementado con penicilina estreptomicina a la concentración de 10 mg/L, respectivamente. Para la obtención de las células, el tejido se cortará o macerará en pedazos muy pequeños para que se disgregue y se puedan obtener las células satélites. Los mioblastos esqueléticos serán cultivados de acuerdo al método de Ham. Las células serán mantenidas en cultivo a 37°C en una atmósfera de humedad y 5% de CO₂ en medio de crecimiento basal para mioblastos SKBM (Clonetics), conteniendo 15 a 20% de suero Bovino fetal (SBF) (Hyclone), factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (hEGF) (10 ng/ml) y dexametasona y (3µ/ml.). Para evitar la formación de miotubos durante el proceso de cultivo de las células, la densidad celular se mantendrá < 75% de la superficie ocupada por los mioblastos. Todas las células serán expandidas de 11 a 12 pasajes. Los pasajes celulares se llevarán a cabo con tripsina-EDTA (0.25%) (Gibco BRL, Life Technologies). El primer pasaje se llevará a cabo de 6 a 10 días después de la obtención y digestión del tejido proveniente de la biopsia. Los pasajes subsecuentes serán llevados a cabo cada 3 ó 4 días dependiendo de la confluencia celular. Previo al transplante, las células serán lavadas tres veces con PBS durante 5 minutos a 1200 rpm. Con la finalidad de retirar el SBF. Posteriormente las células serán resuspendidas en 3 ml. de medio de transplante conteniendo entre 40–50x10⁶ millones de células y cargadas en una jeringa de 10 ml.

La pureza de los mioblastos será determinada mediante citometría de flujo por Fluorescencia-Activada (FACS) con el anticuerpo monoclonal anti-CD-56 (mAb) (BD Biociencias). Este anticuerpo tiñe de manera selectiva a los mioblastos esqueléticos y no a los fibroblastos.

Análisis Citogenético

Un frasco de cultivo con 3×10^8 células viables (30 días después de realizada la biopsia), será utilizado para llevar a cabo un cariotipo, para determinar si a lo largo de 9 ó 10 pasajes celulares han mutado las células, siguiendo los estándares y reglas del Sistema Internacional para la Citogenética Humana. De resultar positivo el análisis, las células serán descartadas y no serán utilizadas para el trasplante.

Estudios de laboratorio del paciente y de los cultivos celulares

Al momento de la biopsia, se realizará una toma de muestra de sangre de cada paciente para realizar la correspondiente serología infecciosa convencional para descartar la presencia de los siguientes virus: Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de Hepatitis C (VHC), Hepatitis B (Ags Hb), Citomegalovirus IgG (CMV IgG) y Citomegalovirus IgM (CMV IgM).

Las células serán cultivadas por un periodo de tiempo promedio de 6 semanas; después de la expansión celular y criopreservación, los mioblastos serán lavados y suspendidos en medio de trasplante a una concentración aproximada de 50 millones, cargados en una jeringa de tuberculina y transportada en hielo al quirófano donde se realizará el trasplante. Al momento del trasplante, las células serán calentadas a temperatura ambiente e inyectadas sin mayor manipulación. Se espera que la viabilidad de la suspensión celular al momento del trasplante sea > del 90%.

E. TÉCNICA DE INYECCIÓN TRANSURETRAL

Bajo analgesia-sedación, se coloca al paciente en posición ginecológica, se realiza la asepsia acostumbrada y se colocan los campos operatorios. Se introduce una sonda de Foley a la vejiga, y antes de vaciarla se infla el globo y se retrae hasta topar con el esfínter interno. Se marca la sonda en el límite de la uretra y se desinfla el globo y se extrae la sonda. Se mide la longitud de la uretra mediante un estudio de urodinamia previa para identificar la uretra media, y se anota en el reporte quirúrgico.

Se coloca el cistoscopio rígido con deflector Albarran y canal operatorio con calibre 21 para introducir el catéter protector que albergará la aguja aplicadora de células.

Se visualiza la vejiga por vía endoscópica y se inspecciona minuciosamente localizando la uretra media en donde se depositarán las células. Se identifica el inicio del esfínter uretrovesical y se aplica a las 3, 6, y 9 de acuerdo a las manecillas del reloj para la colocación de las células.

Identificados los puntos se cargará el cistoscopio operatorio con el catéter uretral y la aguja con la jeringa ya cargada con tres ml. de la preparación celular, con la ayuda del deflector se inyectará 0.5ml. de la preparación en el radio de las 3,6 y 9 del esfínter. Inmediatamente después se retira el cistoscopio hasta llegar a la mitad de la uretra previamente identificada, y nuevamente con la ayuda del deflector se colocarán 0.5 ml de la preparación celular en los radios de las 3,6,9 y 12 de la uretra, bajo visión directa observando como se distiende el tejido inmediatamente por debajo de la mucosa uretral.

Durante todo el procedimiento es muy importante mantener la aguja dentro del catéter uretral para no desgarrar la mucosa uretral.

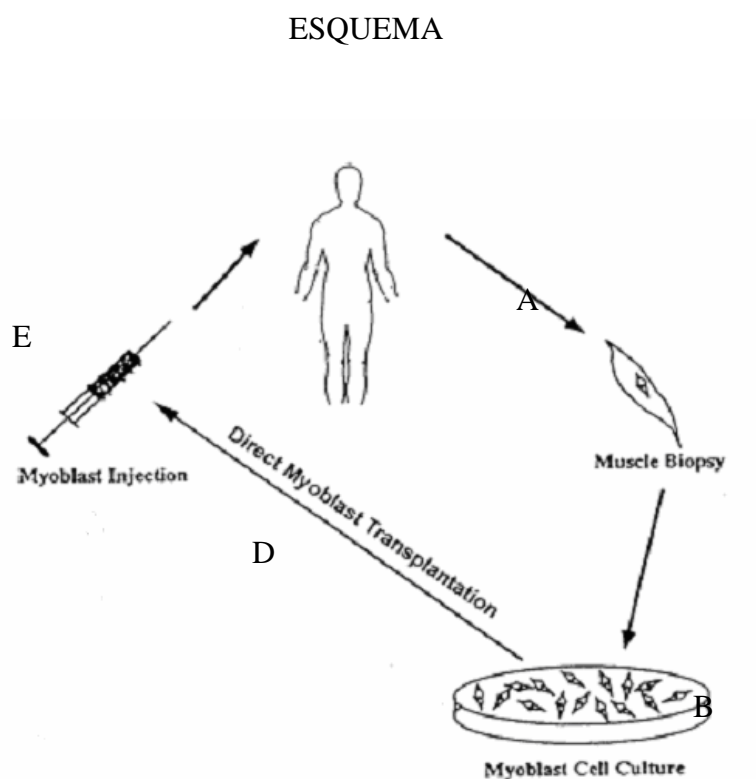
Todo el procedimiento es monitorizado con Ultrasonido Transabdominal de alta resolución. Este procedimiento es ambulatorio y no requiere de Hospitalización.

Seguimiento

- Las cateterizaciones deben ser evitadas en el periodo postoperatorio inmediato. En caso extraordinario de que llegase a presentarse la retención urinaria, puede insertarse un catéter 10 Fr en la región suprapúbica hasta que la paciente reasuma su función espontáneamente.
- Debe evitarse:
 - La realización de esfuerzos
 - Cargar cosas pesadas
 - Actividad sexual durante una semana
 - Presiones sobre el periné durante 2 semanas
 - Bicicleta por 6 semanas

- Se dará tratamiento con Pirifur (Ácido Nalidíxico, Fenazopiridina) 1 tableta cada 8 hrs. durante 3 días como profiláctico.
- La paciente será reevaluada 6 semanas después donde se realizará una evaluación que incluya exploración física y pruebas urodinámicas. Este mismo control se llevará a cabo a los seis y a los doce meses.

Figura 1. Esquema para ejemplificar la secuencia de eventos realizados



- A. Biopsia de músculo esquelético (Bíceps)
- B. Cultivo de Mioblastos
- C. Proliferación a partir de la biopsia inicial.
- D. Transplante cuando se tiene el número adecuado de células
- E. Inyección de células mediante Uretrocistoscopia.

Figura 2. Cultivo de mioblastos derivado de músculo estriado del Bíceps.

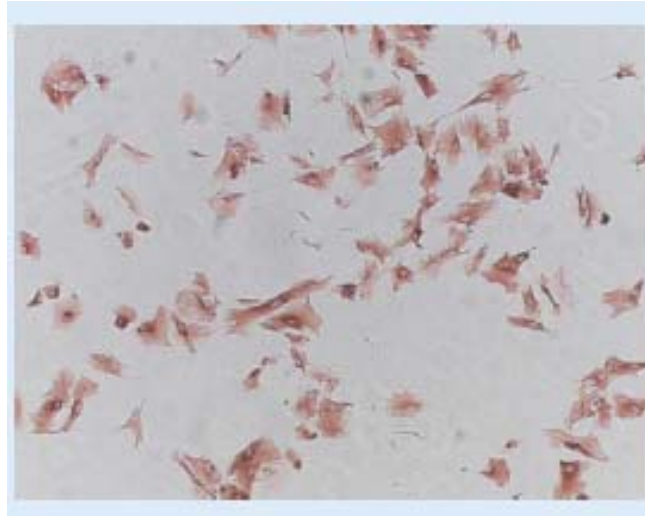
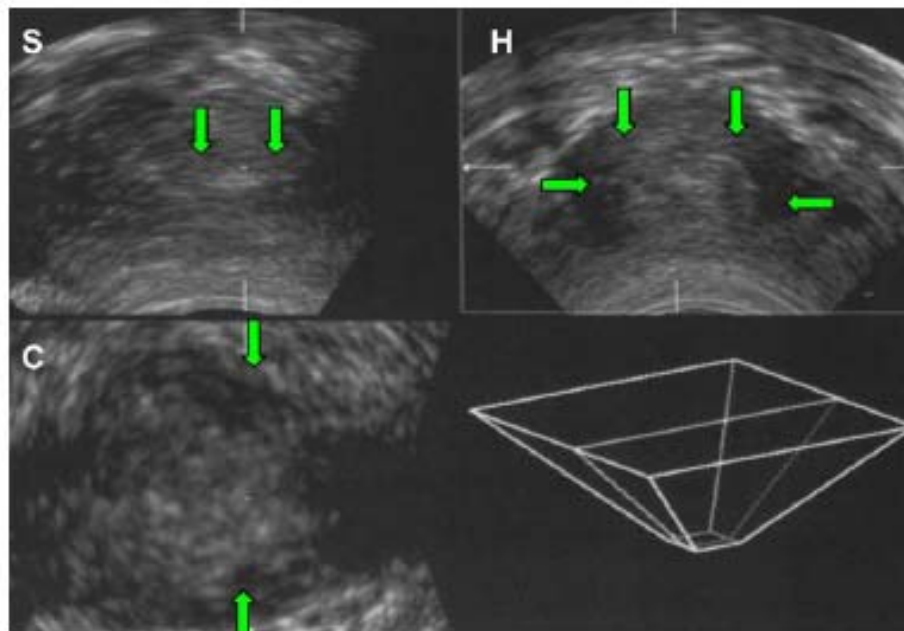


Figura 3. Imagen Ultrasonográfica transvaginal, para visualizar el esfínter uretral



VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables analizadas en el presente estudio fueron: 1.- las obtenidas en la historia clínica como edad, peso, talla, índice de masa corporal, gestas y paridad.

2.- las obtenidas a través cuestionario de calidad de vida, que en su primera parte incluye la percepción de salud en general y el impacto de la incontinencia, en donde la paciente describe su estado de salud, así como las repercusiones del problema urinario en su vida diaria. En la segunda parte se mencionan las limitaciones del rol en la vida diaria, en donde se describe el grado de afectación en las tareas del hogar y en el trabajo. Las limitaciones físicas y su capacidad para viajar. Las limitaciones sociales, incluyen el desempeño en su vida social. Las relaciones personales, se refieren a la afectación en su relación con sus parientes, su vida sexual, y familiar. Las emociones, describen los estados depresivos, crisis de ansiedad y nerviosas, así como la sensación de malestar consigo misma. En las variables de energía y sueño, se cuestiona si el problema le genera trastornos del sueño y si la hace sentir cansada o rendida. Finalmente el cuestionario incluye las medidas de severidad, en donde la paciente especifica si utiliza protección, si cuida la cantidad de líquidos que ingiere, si le obliga a cambiarse de ropa interior, si le provoca mal olor y si ha estado en alguna situación vergonzosa.

3.- Se aplicó también un cuestionario de severidad de síntomas, obteniéndose un score total resultado de 2 preguntas, la primera ¿con que frecuencia experimenta fuga de orina? y la segunda ¿Cuánta orina pierde?.

4.- Por ultimo las variables obtenidas del estudio urodinámico multicanal, fueron: flujo urinario máximo (ml/s), Presión máxima del detrusor durante el flujo (cm. H₂O), capacidad máxima vesical (ml), Presión máxima de cierre en reposo (cm. H₂O), longitud total (cm), longitud de continencia (cm), longitud funcional (cm), área de presión de cierre (cm² H₂O) y finalmente el área de continencia (cm² H₂O).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra es de 8 pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo, las cuales recibieron como tratamiento la inyección de mioblastos autólogos en la mucosa suburetral.

El análisis de las variables en el presente estudio, compara los resultados antes y después del tratamiento, como prueba estadística se aplicó la Prueba de Wilcoxon ya que el tamaño de la muestra fue pequeño y se tiene una dependencia de las observaciones de cada paciente.

La hipótesis nula de la prueba estadística es que los valores de antes, son iguales a los valores después del tratamiento, $H_0 : M_A = M_D$. La hipótesis alternativa de cola derecha, $H_A : M_A > M_D$, será utilizada en las variables donde la mejoría se da con valores menores después del tratamiento. Y la hipótesis alternativa de cola izquierda, $H_A : M_A < M_D$, se utilizará con las variables en las que la mejoría se da con valores mayores.

M_+ es la suma de los rangos positivos asignados a las diferencias de cada par de observaciones $x_A - x_D$ y de manera similar se obtiene M_- como la suma de los rangos negativos. La estadística de prueba es el mayor valor entre M_+ y M_- .

La idea de la prueba es valorar si la diferencia entre las mediciones antes y después es aleatoria, por lo tanto la suma de los rangos positivos debe ser muy parecida a la suma de los rangos negativos.

Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS (versión 12.0).

Los valores p menores o iguales a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Fueron evaluadas 8 pacientes femeninas, con diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo, mediante un estudio piloto de tipo prospectivo, a las cuales se les realizó una historia clínica completa, se les aplicó un cuestionario de calidad de vida y severidad de síntomas en relación a la incontinencia, pruebas de laboratorio (BH, QS, EGO) y estudios de urodinamia multicanal. Posteriormente se realizó una biopsia del músculo bíceps (brazo derecho 1 cm. aprox.), la muestra fue preparada y cultivada durante 6 semanas obteniendo una cantidad promedio de mioblastos autólogos de 40 millones por ml. los cuales fueron inyectados bajo sedación mediante uretrocistoscopia y colocadas en uretra media y el rabdoesfinter (radio 3,6 y 9). Se evaluaron resultados clínicos a las 6 semanas, repitiendo el cuestionario de calidad de vida, el cuestionario de severidad de síntomas y un nuevo estudio urodinámico multicanal.

A las variables analizadas se les aplicó la prueba de Wilcoxon en donde se compararon los resultados previos y posteriores al tratamiento. No se presentó infección o contaminación celular durante su cultivo, el tiempo promedio de cultivo fue de 7.2 semanas, la biopsia de músculo y la inyección de mioblastos autólogos por vía endoscópica, fueron llevadas a cabo sin ninguna complicación, y el depósito de las células en el lugar correcto se corroboró por medio de ultrasonido transabdominal.

La tabla 1 muestra la edad promedio de 63.25 (rango 48-84) (D/E 12.48), el índice de masa corporal promedio fue de 23.86 (rango 19.3-28.7) (D/E 3.95), el promedio de partos fue de 2.5 (rango 0-6) (D/E 1.85).

Tabla 1

	Edad	Peso	Talla	IMC	Gestas	Partos	Cesárea	Aborto
Promedio	63.25	62.85	162.9	23.86	2.88	2.5	0.0	0.38
Desviación Estándar	12.48	10.34	7.16	3.95	1.64	1.85	0.0	0.52
Mediana	60.50	61.40	160	24.3	3.0	2.0	0.0	0.0
Mínimo	48	48.5	155	19.3	1	0	0.0	0
Máximo	84	82.0	176	28.7	6	6	0.0	1

La tabla 2, nos muestra resultados estadísticamente significativos en todas las variables incluidas en el cuestionario de salud. Así mismo, en el score de severidad de síntomas, se encontró un promedio antes del tratamiento de 5.38 y posterior al mismo de 2.75 con una P significativa= 0.005. Tomando en cuenta que el valor máximo de 8 se refiere a una incontinencia urinaria total de esfuerzo, y el valor de 0 se refiere a ausencia total de incontinencia urinaria.

Tabla 2

Resultados de la Prueba de Wilcoxon para comparar antes y después del tratamiento						
	promedios		Hipótesis y valor de la estadística de prueba $H_0: M_A=M_D$		n sin empates	Nivel de significancia descriptivo
	antes	después	$H_A:$ $M_A>M_D$ M_+	$H_A:$ $M_A<M_D$ M_-		
Salud en general	2.75	1.25	21		6	0.025
Impacto de la incontinencia	2.75	1.25	36		8	0.005
Limitaciones del rol (2 preg.)	5.25	2.75	36		8	0.005
Limitaciones físicas(2 preg.)	5.13	2.50	36		8	0.005
Limitaciones sociales (2 preg.)	4.63	2.63	15		5	0.05
Relaciones personales (3 preg.)	4.88	2.63	15		5	0.05
Emociones (3 preg.)	7.25	3.13	36		8	0.005
Energía y sueño (2 preg.)	4.25	2.25	21		6	0.025
Medidas Severas (5 preg.)	12.25	5.75	28		7	0.01
Score de severidad de síntomas	5.38	2.75	36		8	0.005

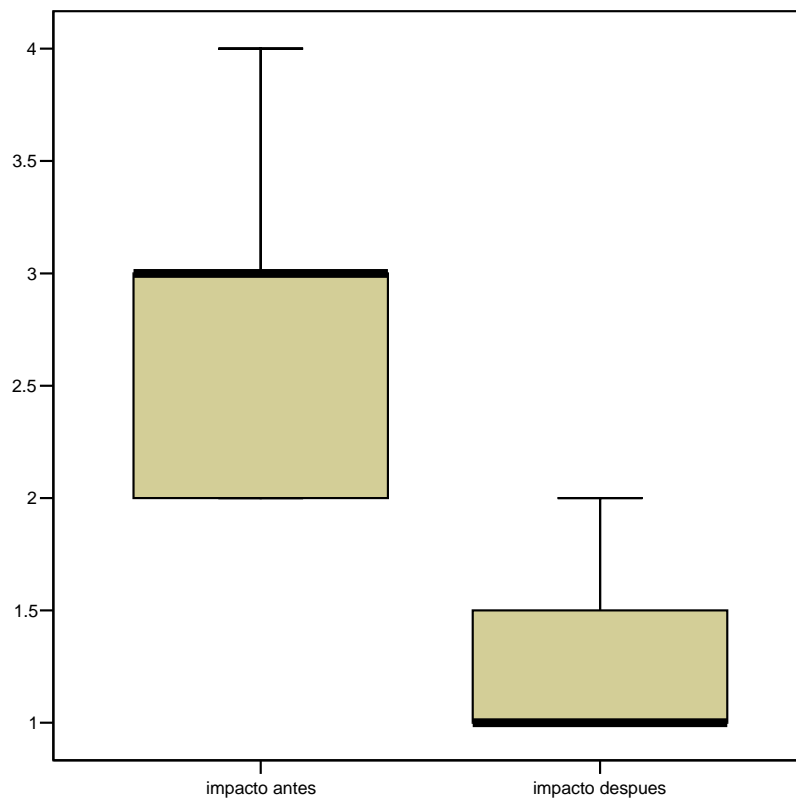
En la hipótesis nula se está considerando que los niveles de las variables son similares antes y después del tratamiento.

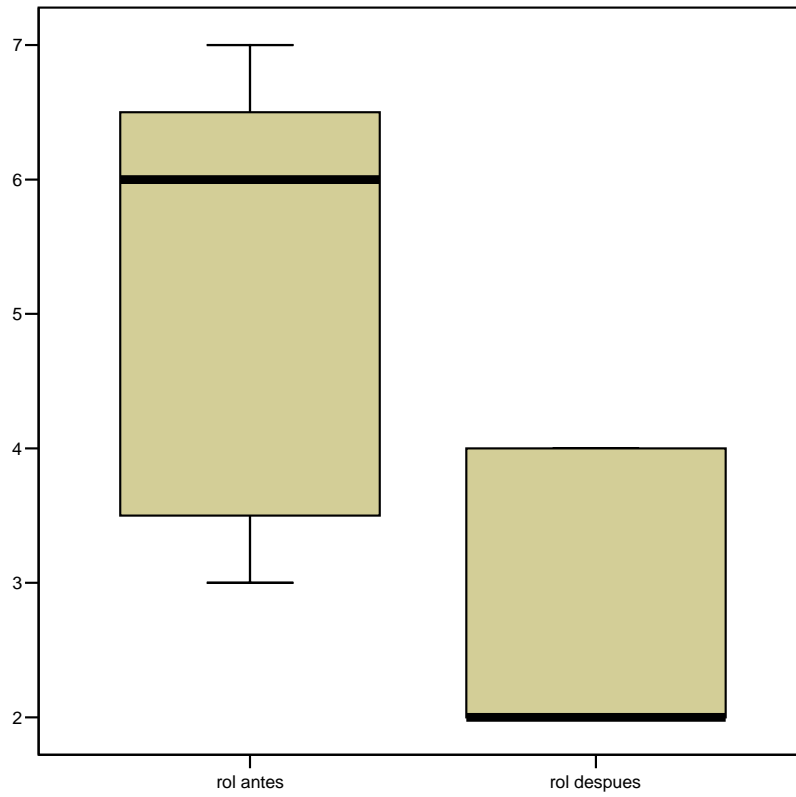
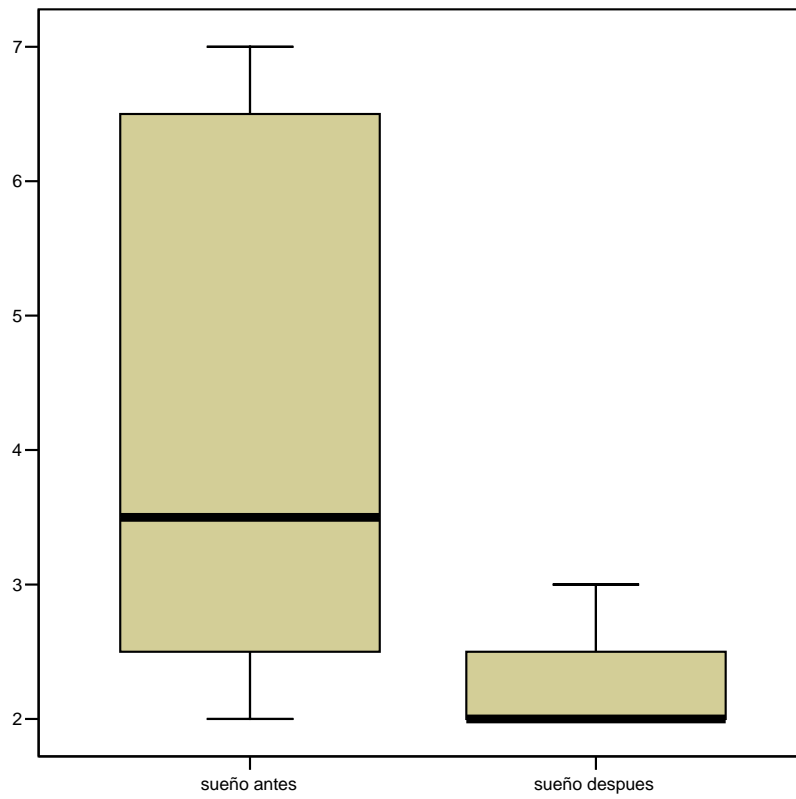
En la hipótesis alternativa $H_A: M_A > M_D$ se pretende probar si los niveles después del tratamiento son menores a los de antes del tratamiento.

En la hipótesis alternativa $H_A: M_A < M_D$ se busca probar si los niveles después del tratamiento son mayores a los de antes del tratamiento.

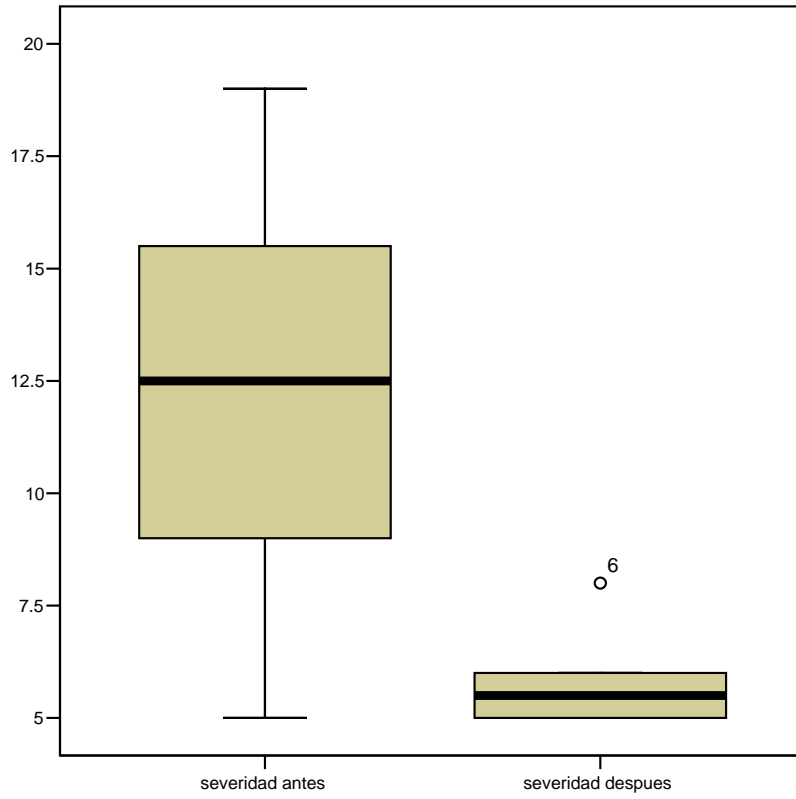
Para todas las variables del cuestionario de salud si se rechaza la hipótesis nula, se concluye que los niveles después del tratamiento son menores a los de antes.

Gráfica 1

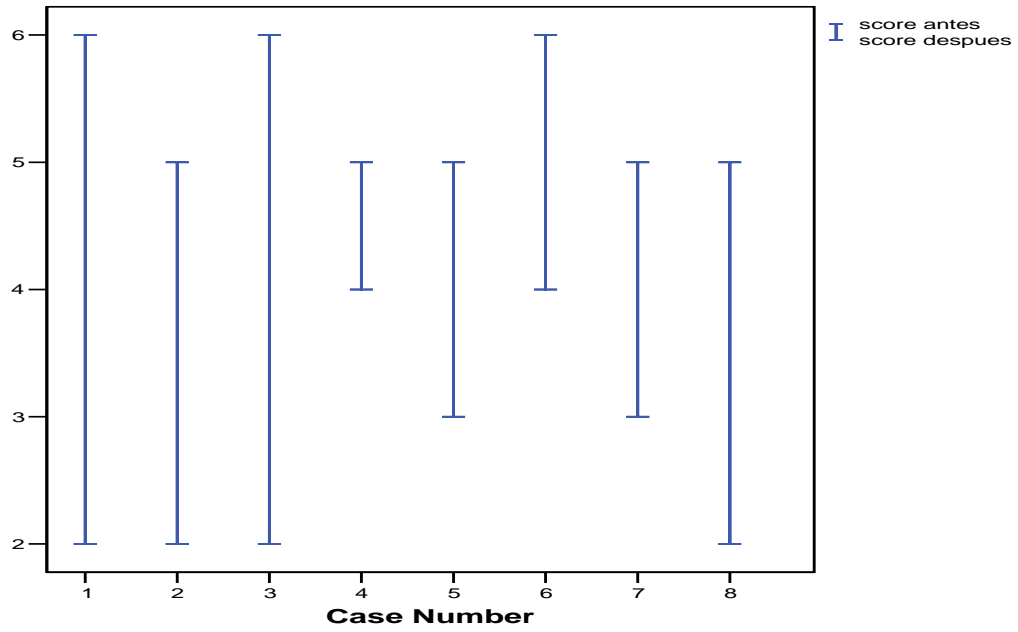


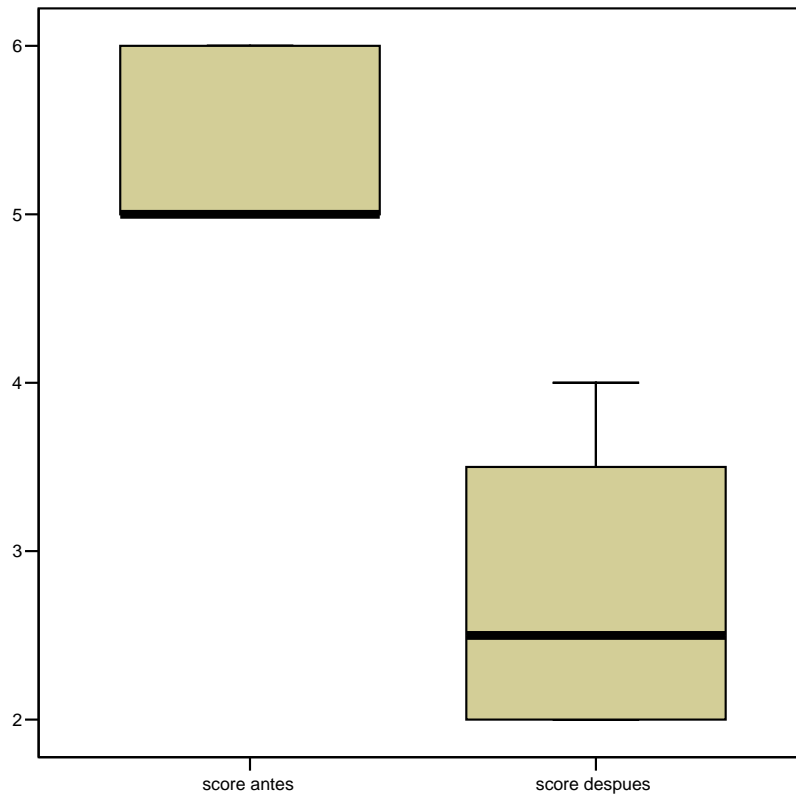
Gráfica 2**Gráfica 4**

Gráfica 5



Gráfica 6



Gráfica 7

La tabla 3, nos muestra los resultados de las variables que fueron tomadas de los resultados del estudio de urodinamia multicanal previo y post tratamiento, reportando una P significativa principalmente en la presión máxima de cierre en reposo con un promedio de 34.88 y 46.88 (cm. H₂O) antes y después del tratamiento respectivamente (P=0.005), el área de presión de cierre mostró un promedio de 59.88 y 79.88 (P=0-005).

El estudio urodinámico post tratamiento demostró que no se presento obstrucción urinaria en ninguna de las pacientes y se observo una mejoría clínica en la mayoría de las pacientes.

Tabla 3

Resultados de la Prueba de Wilcoxon para comparar antes y después del tratamiento						
	promedios		$H_0: M_A=M_D$		n sin empates	Nivel de significancia descriptivo
	antes	después	$H_A:$ $M_A>M_D$	$H_A:$ $M_A<M_D$		
orina residual máxima (ml)	48.13	22.5	31		8	0.05
flujo urinario máximo ml/s	20.75	27.0		35	8	0.01
presión máxima del detrusor durante el flujo cm. H ₂ O	62.25	43.13	26.5		8	>0.10
Capacidad máxima vesical ml	356.5	461.63		36	8	0.005
presión máxima de cierre en reposo cm. H ₂ O	34.88	46.88		36	8	0.005
total length cm.	3.32	3.99		33	8	0.025
continence length cm.	1.52	2.18		35	8	0.01
funcional length cm.	3.03	3.69		34	8	0.01
pco área cm ² h ₂ o	59.88	77.88		36	8	0.005
continence área cm ² h ₂ o	28.25	39.25		33	8	0.025

En la hipótesis nula se está considerando que los niveles de las variables son similares antes y después del tratamiento.

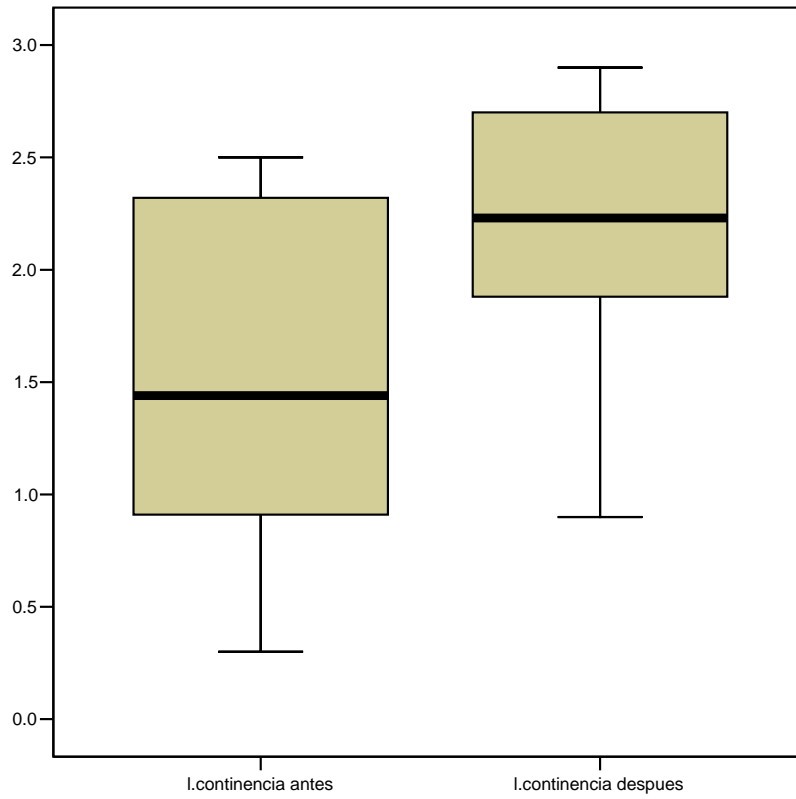
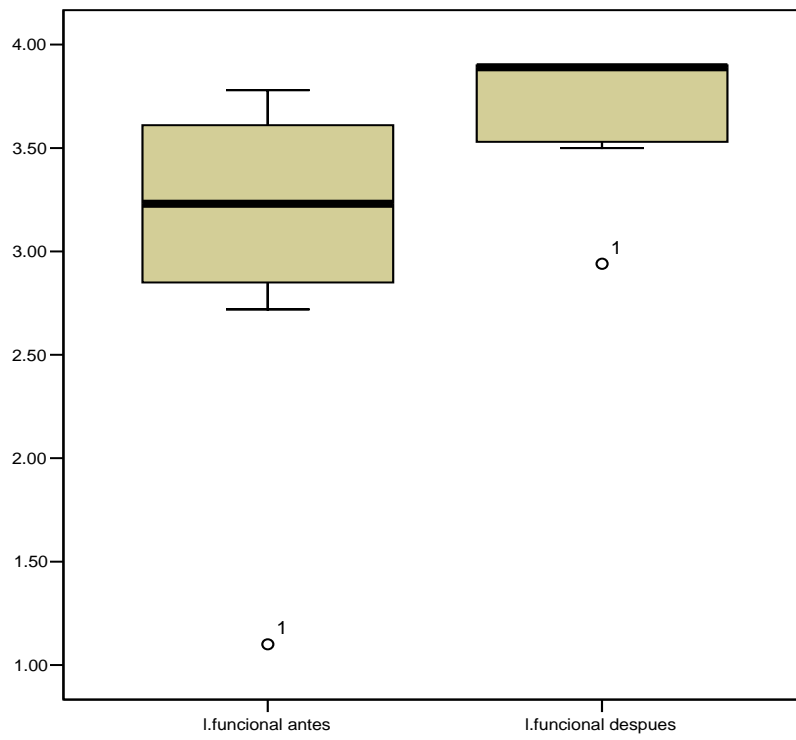
En la hipótesis alternativa $H_A: M_A>M_D$ se quiere probar si los niveles después del tratamiento son menores a los de antes del tratamiento.

En la hipótesis alternativa $H_A: M_A<M_D$ se quiere probar si los niveles después del tratamiento son mayores a los de antes del tratamiento.

Solamente en la presión máxima del detrusor durante el flujo, no se rechaza la hipótesis nula y se concluye que no hay diferencia en los niveles antes y después del tratamiento.

Para la variable orina residual máxima se rechaza la hipótesis nula y se concluye que los niveles después del tratamiento son menores a los de antes del tratamiento.

Para las demás variables si se rechaza la hipótesis nula, se concluye que los niveles después del tratamiento son mayores a los de antes.

Gráfica 8**Gráfica 9**

DISCUSIÓN

Nuestros resultados, sugieren una mejoría clínica franca de la incontinencia urinaria de esfuerzo, aunque el tamaño de la muestra de pacientes tratadas hasta el momento es muy pobre, y el seguimiento de las pacientes muy corto, los resultados son excelentes, y los efectos adversos son nulos hasta el día de hoy. Nuestros resultados coinciden con estudios clínicos previamente reportados(22), sin embargo es necesario realizar como parte del seguimiento estudios que corroboren la implantación los mioblastos, como serian ultrasonido transvaginal o transuretral, así como estudios de electromiografía, para documentar la contractilidad del rabdoesfinter, aunque clínicamente es evidente, se sugiere que los mioblastos inyectados son implantados en forma exitosa regenerando el rabdoesfinter y la submucosa uretral.

La inyección de los mioblastos mediante cistoscopia, así como el uso de ultrasonido transabdominal como guía durante el procedimiento, son cruciales para que se obtengan resultados favorables, que hemos observado hasta el momento. Es necesario incluir en nuestro estudio un grupo control.

Se requiere hacer un seguimiento estrecho a largo plazo y reportar los resultados en un periodo de hasta 5 años si es posible, para evaluar los resultados a largo plazo de nuestro tratamiento en la incontinencia urinaria de esfuerzo, y evaluar la presencia o no de efectos colaterales adversos.

Idealmente se requiere un estudio multicentrico para reclutar un numero mayor de pacientes y poder validar estadísticamente nuestros resultados, nuestra meta es que este tratamiento sea estandarizado e implementado en forma rutinaria como un tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

CONCLUSIONES

La inyección de mioblastos autólogos en la submucosa uretral, así como en el rabdoesfinter, es una nueva y prometedora opción de tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, los resultados obtenidos en nuestro estudio, así como los reportados en la literatura, demuestran resultados exitosos en el tratamiento a corto plazo así como la ausencia de efectos adversos. Es importante mencionar que son datos preliminares de un estudio piloto, se requiere de un mayor número de pacientes, el seguimiento a largo plazo así como la inclusión de un grupo control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agency for Health Care Policy and Research. Public Health Service 1996. Urinary Incontinence, Public Information, U.S. Department of Health and Human services. December.
2. Murless B: The injection treatment of stress urinary incontinence. *J. Obstet Gyneacol Br. Emp*, 45:67, 1938.
3. López Ae, Padron OF, Patsias G, Politano VA 1992. Transurethral polytetrafluoroethylene injection in female patients with urinary incontinence. *Br J Urol* 69: 580 -583.
4. Mittleman RE, Marraccini JV. 1983. Pulmonary Teflon granulomas following periurethral Teflon injection for urinary incontinence (letter). *Arch Pathol Lab Med*, 107: 611-612.
5. Claes H, Stroobants D, Van Meerbeek J, Verbeken E, Knockaert D, Baert L. 1989. Pulmonary migration following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence. *J Urol*, 142: 821-822.
6. Borgatti R, Tettamanti A, Piccinelli P. 1996. Brain injury in a Healthy child one year after periureteral injection of Teflon. *Pediatrics*, 98: 290-291.
7. Merguerian PA, McLorie GA, Khoury AE, Thorner P, Churchill BM. 1990 Submucosal injection of polyvinyl alcohol foam in rabbit bladder. *J Urol*, 144: 531-533.
8. Waljer RD, Wilson J, Clark AE. 1992. Injectable bioglass as a potential substitute for injectable polytetrafluoroethylene. *J Urol*, 148: 645-647.
9. Olson, ME., Morck, DW., Ceri, H., Lee, C.C. and Chancellor, MB. 1998. Evaluation of autologous fat implantation in the rat urinary bladder submucosa. *Urology*, 52: 915.
10. Yokoyama, T., Pruchnic, R., Lee J.Y., Chuang, Y.C., Jumon, H., et. al. 2001. Autologous primary muscle –derived cells transfer into the lower urinary tract. *Tissue Engin.* 7, 395-404.
11. Karpati G. Ajdukovic D, Arnold D, Gledhill RB, Guttman R, Holland P, Koch PA. 1993. Myoblast transfer in Duchenne Muscular Dystrophy, *Ann Neurol* 34:8-17
12. Dai Y, Roman M Naviaux R, Verna I. 1995. Gene therapy via primary myoblasts long term expression of factor IX protein following transplantation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10892-5

13. Dhawan J, Pan LC, Pavlath GI, Travis MA; Lanctot AM, Blau HM 1992. Retroviral mediated transfer of dystrophin minigene into mdx mouse myoblasts in vitro FEBS lett 293:128-34.
14. Jiao S, Schultz E, Wolff JA, 1992. Intracerebral transplants of primary muscle cells: A potential platform for transgene expression in the brain. Brain Res 575:143-7
15. Vandenburg H, Del tattoo M, Shansky J Lemaire J, Chang A, Payumo F, Lee P, Goodyear A, Raven L. 1996. Tissue engineered skeletal muscle organoids for reversible gene therapy. Human Gene Ther 7:2195-200.
16. Chancellor MB, Yokoyama T, Tirney S, Mattes CE, Ozawa H, Yoshimura N, Groat WC de , Huard J 2000. Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: a possible method for the treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility. NeuroUrol Urodyn 19:279-287
17. Yokoyama T, Yoshimura N, Dhir R et al. Persistence and survival of autologous muscle derived cells versus bovine collagen as potential treatment of stress urinary incontinence. J. Urol. 2001; 165: 271-6.
18. K. colleselli, A. stenzl, R. eder, H. strasser, S poisel and G. bartsch. The female urethral sphincter: a morphological and topographical study. The journal of urology vol. 160. 49-54, july 1998.
19. F. Frauscher, G. Helweg, H. Strasser, B. Enna, A. Klauser, R. Knapp, K. Colleselli, G, Bartsch, D. Zur Nedden. Intraurethral ultrasound: diagnostic evaluation of the striated urethral sphincter in incontinent females. Eur. Radiol. 8, 50-53 (1998)
20. Srinivasa R. Prasad, MD. Christine O. Menias, MD. Cross-sectional imagin of the female urethra: Technique and results. RadioGraphics 2005; 25: 749-761.
21. H. Strasser, Martin Tiefenthaler, Martin Steinlechner, Iris eder, Georg Bartsch and Günther Konwalinka. Age dependent apoptosis and loss of rhabdosphincter cells. The journal of urology vol. 164, 1781-1785, November 2000.
22. Hannes Strasser, Rainer Marksteiner, Eva Margreiter, German Michael, Michael Mitterberger, Ferdinand Frauscher, Hanno Ulmer, Martin Fussenegger, Kurt Kofler, Georg Bartsch. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial. The Lancet vol. 369 june 30, 2007: 2179-2186.

ANEXOS**HISTORIA CLÍNICA**

PACIENTE _____**FECHA** _____**FICHA DE IDENTIFICACION.**

FECHA DE NACIMIENTO _____

EDAD _____

TELEFONO _____

OCUPACIÓN _____

ESCOLARIDAD _____

EDO. CIVIL _____

DURACION DEL PADECIMIENTO

TABAQUISMO _____

ALERGIAS _____

INGESTA DE LIQUIDOS AL DIA _____

ANTECEDENTES QUIRURGICOS

_____ENFERMEDADES Y DURACION

_____TRATAMIENTOS _____
_____MEDICAMENTOS UTILIZADOS ACTUALMENTE

DIAGNÓSTICO URODINÁMICO

PLAN _____

SINTOMAS URINARIOS

NICTAMERO _____ INCONTINENCIA URINARIA _____

URGENCIA _____ ESFUERZO _____ PEQ _____ MED _____ GDES _____

FORMA EN LA QUE PIERDE: GOTAS _____ CHORRO _____ VACIA VEJIGA _____

CONTINUA _____ DE PIE _____ ACOSTADA _____ INTERMITENTE _____

USA PROTECCIÓN _____ TIPO MINI _____ MAXI _____ PAÑAL _____

IMPLICA PROBLEMA SOCIAL _____ RETARDO PARA INICIAR LA MICCIÓN _____

ESFUERZO MICCIONAL _____ PRE _____ TRANS _____ POST _____

DOLOR VESICAL ESPONTANEO _____

A LA MICCIÓN _____ PRE _____ TRANS _____ POST _____

CHORRO: NORMAL _____ DISMINUIDO _____ AUMENTADO _____

DESVIACIÓN _____

INTERRUPCION DEL CHORRO VOLUNTARIO _____

PARCIAL _____ COMPLETO _____

SENSACIÓN DE MICCIÓN _____ TENESMO _____ GOTEO TERMINAL _____

CARACTERÍSTICAS DE LA ORINA.

OLOR _____ COLOR _____ SEDIMENTO _____ SANGRE _____

HEMATURIA _____ TIEMPO DE EVOLUCION _____ FACTORES DESENCADENANTES

OTROS

PROLAPSO ÓRGANOS PELVICOS

SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO EN VAGINA _____ TIEMPO DE EVOLUCIÓN _____
 FACTOR DESENCADENANTE _____ DURACIÓN _____ DE PIE _____
 DECUBITO _____ CON ESFUERZO _____ ESPONTÁNEO _____

SÍNTOMAS SEXUALES

VIDA SEXUAL ACTIVA: SI _____ NO _____ ¿Por que? _____
 SATISFACTORIA SI _____ NO _____ FRECUENCIA DEL COITO _____ X SEMANA
 PROBLEMA SEXUAL NO _____ SI _____
 POR INCONTINENCIA URINARIA _____ POR INCONTINENCIA ANAL _____
 POR PROLAPSO DE ORGANOS PÉLVICOS _____ POR ATROFIA UROGENITAL _____

MOMENTO EN QUE SE PRESENTA:

PENETRACIÓN _____ COITO _____ ORGASMO _____ POST-COITO _____
 ALTERA LA RESPUESTA SEXUAL: NO _____ SI _____
 FASE: DESEO _____ EXCITACIÓN _____ ORGASMO _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA _____ mmHg FC _____ x'
 TALLA _____ cm. PESO _____ kg. IMC _____

EXPLORACIÓN GENERAL

EXPLORACIÓN ABDOMINAL

TACTO VAGINAL

OBSERVACIONES:

DISFUNCIÓN DEL PISO PÉLVICO Y PROLAPSO DE ORGANOS PÉLVICOS.

Aa	Ba	C
gh	pb	tvI
Ap	Bp	D

Hisopo: _____ / _____

Defectos Paravaginales: _____

Defectos Anteriores: _____

Defectos Pararrectales: _____

Defectos Posteriores: _____

URODINAMIA FECHA: _____ HALLAZGOS:

CISTOSCOPIA FECHA: _____ HALLAZGOS:

CUESTIONARIO DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS

Nombre: _____

Fecha: _____ No. Expediente. _____

A. ¿Con qué frecuencia experimenta Usted fuga de orina?

0 = Nunca

1 = Menos de una vez al mes

2 = Una o varias veces al mes

3 = Una o varias veces a la semana

4 = Todos los días y/o noches

Score _____

B. ¿Cuánta orina pierde cada vez?

1 = gotas o menos? _____

2 = más? _____

El score total de la primera pregunta se suma al score de la segunda pregunta

0 = seco

1-2 = ligera

3-4 = moderada

6-8 = severa

Nota: se agregó la categoría “seca” para la mujer cuya incontinencia está curada

Médico que realiza. _____