



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA “  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

UTILIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA “A” EN PACIENTES CON  
VEJIGA HIPERACTIVA REFRACTARIA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

UROLOGÍA

PRESENTA:

**DR. PEDRO AVILA HERRERA**

ASESORES:

**DR. JUAN GONZÁLEZ RASGADO**

**DR. LUIS CARLOS SANCHEZ MARTINEZ**

MÉXICO D.F. 2008





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. JESÚS ARENAS OSUNA**  
**Jefe de División de Educación en Salud**

**DR. LUIS CARLOS SANCHEZ MARTINEZ**  
**Jefe de Servicio de Urología**  
**Profesor Titular del Curso de especialidad de Urología Hospital de Especialidades**  
**Centro Médico Nacional “La Raza”**

**DR. PEDRO AVILA HERRERA**  
**Residente de 5to. Año de Urología Hospital de Especialidades Centro Médico**  
**Nacional “La Raza”**

**No. PROTOCOLO R-2008-3501-41**

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>13</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>24</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>29</b>

**RESUMEN:****UTILIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA “A” EN PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA REFRACTARIA**

**Objetivo:** Evaluar la mejoría clínica de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento con anticolinérgicos, después de la administración de toxina botulínica A.

**Material y métodos:** Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, de cohorte, abierto. Se captaron 12 pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a manejo anticolinérgico, se realizaron cistograma, cistoscopia, estudio urodinámico pretratamiento. Se aplicó el cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga en su versión en español. Posteriormente “bajo sedación” se inyectaron 200U de toxina botulínica A, distribuida de manera uniforme en 30 sitios de aplicación a 2 mm de profundidad con un cistoscopio rígido en fondo, techo y paredes laterales del detrusor de la vejiga. Se hospitalizó 24 horas, el seguimiento fue de 3 meses; el primer mes se recabaron datos urodinámicos, el cuestionario cada dos semanas; a partir del segundo mes se realizaron evaluaciones mensuales.

**Resultados:** Con el análisis de Friedman obtenemos que la mediana de capacidad vesical máxima cambió de 265 a 350; la presión máxima de detrusor de 39.50 a 17.50; la hiperactividad de 6.50 a 2.50; la orina residual de 22.50 a 72.50; los síntomas de 12 a 3.50; las molestias de 12 a 3; con Chi cuadrada se determinó que el 52% disminuyó la dosis de antocolinérgico, y el 16.6% la suspendió; todos con p menor al 0.05.

**Conclusiones:** La toxina botulínica A es un medicamento eficaz para el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento anticolinérgico.

**Palabras claves:** Toxina Botulínica A. Vejiga hiperactiva refractaria.

**ABSTRACT:****USE OF BOTULINIC TOXIN “A” IN PATIENTS WITH OVERACTIVE REFRACTARY BLADDER.**

**Objective:** To evaluate the improvement of patients with overactive refractory bladder, after the administration of botulinic toxin “A”.

**Material and methods:** An Experimental, prospective, longitudinal, comparative, cohort, open study. Twelve patients with overactive refractory bladder were selected, a pretreatment cystogram, cystoscopy and urodynamic study were performed. Likewise an spanish version of the Bladder Control Self-Assesment Questionnaire was applied. Under sedation 200U of botulinic toxin A were applied, uniformly distributed among 30 application sites to 2 mm of depth with a rigid cystoscope at the fundus, roof and lateral walls of the bladder muscle. The patient remained hospitalized during 24 hours. A follow-up was performed for a period of 3 months. During the first month urodynamics and questionnaire data were obtained each two weeks, the following evaluations were performed monthly.

**Results:** Using the Friedman test we find that the median bladder capacity increased from 265 to 350; the detrusor pressure lowered from 39.50 to 17.50; the bladder overactivity changed from 6.50 to 2.50; the residual urine from 22.50 to 72.50; the symptoms decreased from 12 to 3.50; the bothers from 12 to 3; using the Chi square test the improvement in the intake of anticholinergics was proven, 52% of patients lowered their dose, and 16.6% withdrew it; all data with a p lower than 0.05.

**Conclusions:** Botulinic toxin A is an effective treatment for the overactive refractory bladder.

**Key words:** Botulinic toxin A. Overactive refractory bladder.

## ANTECEDENTES

El síndrome de vejiga hiperactiva es definido por la Sociedad Internacional de la Continencia (SIC) como urgencia urinaria, con o sin incontinencia urinaria, usualmente acompañado de frecuencia y nocturia, en la ausencia de factores hormonales o patológicos locales.

La hiperactividad del detrusor es definida como una alteración urodinámica caracterizada por contracciones musculares involuntarias durante la fase de llenado que pueden ser espontáneas o provocadas. Ésta puede ser dividida en un detrusor hiperactivo neurogénico (DHN) cuando existe una causa neurológica establecida, o detrusor hiperactivo idiopático (DHI) cuando no se encuentra la causa de la hiperactividad.<sup>1,2</sup>

Los medicamentos anticolinérgicos son usualmente el estándar de oro en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los efectos adversos y la falta de eficacia son las dos causas principales para considerar tratamientos alternativos. Hasta fechas recientes, la cirugía invasiva (principalmente aumento vesical) era la única opción terapéutica para pacientes con vejiga hiperactiva refractaria, es decir, que no responde al tratamiento con anticolinérgicos.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Actualmente cada vez existe evidencia más firme sobre la eficacia de la inyección de la toxina botulínica tipo A (TBA) como una alternativa a la cirugía en pacientes con vejiga hiperactiva que no responden a terapia anticolinérgica.<sup>6,7</sup>

La inyección de toxina botulínica A en el músculo detrusor es un método muy efectivo para tratar incontinencia urinaria secundaria a hiperactividad neurogénica del detrusor así como incontinencia urinaria debida a detrusor hiperactivo idiopático (DHI).

En ambas condiciones, la duración de los efectos parece ser al menos de 6 meses. El éxito global es semejante para ambas poblaciones. Para detrusor hiperactivo neurogénico (DHN) sólo existe disponible un estudio de medicina basada en evidencia nivel 1, mientras que para hiperactividad idiopática del detrusor sólo han sido publicados estudios de nivel 3 y 4. Particularmente en esta última indicación, la técnica de inyección y parámetros finales varían de estudio a estudio y necesitan ser estandarizados, ya que se necesita saber la dosificación y técnica específica principalmente para aquellos pacientes que no están dispuestos a la realización de cateterismo limpio intermitente (CLI).<sup>12,13,14</sup>

En el seguimiento a plazo intermedio la toxina permanece tan efectiva como después de la primera inyección y no existe evidencia de cambios en la acomodación vesical o fibrosis del detrusor.

La toxina botulínica es la neurotoxina natural más fuerte conocida, es producida por la bacteria anaeróbica en forma de bacilo Gram positiva *Clostridium Botulinum*. La toxina botulínica se adhiere rápida y de manera firme a las terminaciones nerviosas intramusculares y ocasiona un efecto local prolongado cuando es inyectada directamente al músculo. Ocasiona parálisis flácida en el músculo esquelético al bloquear la liberación presináptica de acetilcolina. Existen 7 distintos tipos de toxina botulínica, A, B, C1, D, E, F y G. De las anteriores, los tipos A y B se han utilizado ampliamente con efectos clínicos benéficos en muchos desórdenes neuromusculares.<sup>15,16</sup>

Después de la inyección intramuscular, la cadena pesada se une a la Terminal motora presináptica y es introducida a la célula por endocitosis. El puente disulfuro entre las cadenas pesada y ligera se rompe, y la cadena ligera es translocada fuera de la vesícula endocítica hacia el citoplasma. El proceso de exocitosis de acetilcolina es complicado, requiere la participación de varias proteínas, y cada serotipo de toxina

trabaja por división enzimática de una o varias de estas proteínas. Los tipos A y E dividen la proteína sinaptosomal asociada de 25 kD SNAP-25, los tipos B,D,F y G dividen una proteína de membrana asociada a vesícula de sinaptobrevina y el tipo C divide la syntaxina. En el músculo liso se ha probado que desencadena la liberación de óxido nítrico, el cual se difunde fuera de la célula endotelial hacia la célula muscular, ocasionando relajación.<sup>18,19</sup>

El tratamiento de la hiperactividad de detrusor con inyecciones intradetrusor de TBA fue introducido con la base que bloquearía la liberación presináptica de acetilcolina en una manera similar a su mecanismo de acción en músculo esquelético. Sin embargo, existe evidencia en aumento que la toxina también afecta las fibras nerviosas sensitivas y los mecanismos de señalización aferentes.

Para el tratamiento de DHN se han utilizado varias dosis, desde 100 hasta 400 U de TBA, en los estudios analizados parece ser que la dosis de 200U es tan efectiva como la de 300 o 400 U, sin embargo se necesitan más estudios comparando las diferentes dosificaciones.

En los primeros estudios en DHN por el grupo de *Schurch*, en Zurich, después de las inyecciones a las 6 semanas de seguimiento se mostró un aumento en el volumen reflejo y en la capacidad vesical máxima; también existe disminución en la presión de vaciamiento máxima de detrusor. A las 36 semanas de seguimiento la mejoría aún seguía. La cantidad de anticolinérgicos usados pudo ser reducida o abolida completamente, la continencia se reestableció en 19 de 21 pacientes y la satisfacción con el tratamiento fue alta. La experiencia en el grupo europeo con 200 pacientes arrojó resultados similares.<sup>18,19,20,21</sup>

En otro estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado de 24 semanas se examinó la efectividad de 2 dosis diferentes 200 y 300 U. De los 59 pacientes

reclutados 57 completaron el estudio; 19 pacientes recibieron TBA 200U, 19 recibieron TBA 300U y 21 recibieron placebo. La reducción media de incontinencia urinaria fue del 50% en cualquier punto del estudio para ambos grupos y de 0% para el grupo placebo. Existieron mejorías significativas en los cuestionarios de calidad de vida por incontinencia (I-QOL) los cuales fueron mantenidos durante las 24 semanas.<sup>13</sup>

Recientemente, *Patki et al.* Reportó los resultados de TBA (Dysport) para el tratamiento de DHN en pacientes con lesión de médula espinal. En 37 pacientes se inyectaron 1000 U cistoscópicamente en 30 sitios de inyección. La mayor dosis de este estudio se debe a que se trata de un preparado distinto al “BOTOX” de Allergan y las diferencias en las concentraciones proteicas hacen que se necesite una variación en unidades totales para lograr un mismo efecto biológico. Se midió la capacidad cistométrica vesical máxima, presión máxima de detrusor, hiperactividad de detrusor, continencia y requerimiento de anticolinérgicos. Se usó el cuestionario internacional sobre la continencia (ICIQ) para determinar la calidad de vida antes y después de las inyecciones. El seguimiento fue de 7 meses. La capacidad vesical máxima aumentó de 259 cc a 521.5 cc. La presión máxima de detrusor disminuyó de una media de 54.3 cm de agua a 24.4 cm de agua. La incontinencia e hiperactividad neurogénica fueron abolidas en 82 y 76% de los pacientes respectivamente; 86% de los pacientes pudieron abolir o disminuir los anticolinérgicos, con proporciones similares de mejoría en el ICIQ. El periodo medio de mejoría fue de 9 meses. Se observó persistencia de hiperactividad del 24 por ciento y 18 por ciento de incontinencia.<sup>20</sup>

En el caso de DHI los resultados con TBA son muy semejantes, sin embargo una de las desventajas de utilizarla es la necesidad de ameritar cateterismo limpio intermitente que va del 5 al 45 por ciento de los pacientes. Esto es de suma importancia ya que previo a las inyecciones los pacientes no ameritan de ningún medio auxiliar para

el vaciamiento vesical. Parece que la necesidad de cateterismo aumenta con la dosis, sin embargo aún es difícil saber la dosis óptima para el DHI.<sup>28</sup>

El desarrollo de resistencia a los efectos de la toxina ante la inyección intravesical sólo ha sido reportado en 3 casos, sin embargo la dosis utilizada era de 25 ng de proteína compleja de neurotoxina en 100U.<sup>31</sup>

Con las presentaciones actuales de TBA las cuales contienen 5 ng de proteínas complejas de neurotoxina por 100U se ha demostrado una disminución de 6 veces el riesgo para desarrollar anticuerpos neutralizantes.

Cuando la toxina es inyectada en el músculo liso del detrusor el efecto de la toxina dura de 6 a 9 meses, asimismo se han realizado estudios sobre las inyecciones repetidas de TBA las cuales han demostrado la misma eficacia que la primera inyección sin más efectos adversos y sin inducir fibrosis en la pared vesical.<sup>32</sup>

Las contraindicaciones son miastenia gravis, ingesta de aminoglucósidos o cualquier medicamento que interfiera con la transmisión neuromuscular, síndrome de Eaton-Lambert, embarazo, lactancia, hemofilia, deficiencias hereditarias de factores de coagulación.

Los efectos adversos sistémicos son sumamente raros, se ha reportado 2.3% de debilidad leve tras 1000U con Dysport o 300 de Botox.<sup>32,33</sup>

Debido a que se trata de un producto que aún no se encuentra incluido en la seguridad social para el manejo de vejiga hiperactiva, el tratamiento para pacientes a largo plazo tiene un costo muy alto; nosotros queremos probar si la utilidad de la TBA reportada es semejante en nuestros pacientes, reduciendo de manera significativa el consumo crónico de anticolinérgicos orales que generan efectos adversos y aumento de costos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Falta el objetivo del estudio, en donde se realizó, lapso de tiempo etc.**

**1. Diseño:**

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, de cohorte, abierto. El estudio fue comparativo ya que se evaluó el mismo grupo de pacientes antes y después de la aplicación de toxina botulínica A. No hubo otro grupo control.

Se captaron 12 pacientes con detrusor hiperactivo refractario a manejo anticolinérgico, procedentes de este hospital o referidos de alguno de los hospitales de zona correspondientes, se realizaron estudios complementarios como cistografía, cistoscopia y estudio urodinámico pretratamiento. Asimismo se aplicó el cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga en su versión validada en español. ( Anexo )

Posteriormente se programaron a quirófano y “bajo sedación” se realizó la inyección de 200U de toxina botulínica A, distribuida de manera uniforme en 30 sitios de aplicación a 2 mm de profundidad con un cistoscopio rígido en fondo, techo y paredes laterales del detrusor de la vejiga. Se aplicó 1 ml de TBA reconstituida en cada aplicación, 8 inyecciones en pared lateral derecha, también 8 en pared lateral izquierda, 7 en fondo e igualmente 7 aplicaciones en techo.

El paciente estuvo hospitalizado durante 24 horas y fue egresado. Se realizó un seguimiento por un periodo total de 3 meses.

Durante el primer mes se recabaron los datos urodinámicos antes mencionados en el apartado de variables y Anexo , así como de cuestionario (Anexo ) cada dos semanas; y a partir del segundo mes se realizaron evaluaciones mensuales. Estas citas se llevaron a cabo en la consulta externa los días Lunes y Miércoles por la tarde en los consultorios 28 y 32.

En la realización del estudio los pacientes ya se encontraban bajo algún tipo de tratamiento anticolinérgico, cuya variación constituyó también una variable dependiente.

Se capturaron los datos mediante cuestionarios (Cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga), uno pretratamiento para cada paciente y los siguientes a las 2, 4, 8 y 12 semanas respectivamente. La puntuación de cada uno fue llevada en una hoja de datos y tablas de Excel.

Los parámetros urodinámicos se obtuvieron también pretratamiento y a las 2, 4, 8, y 12 semanas y fueron vaciado en hojas de datos y tablas de Excel.

El análisis estadístico y gráfico fue llevado a cabo a través del programa SPSS v15, comparación de valores numéricos con test de Friedman para variables relacionadas, así como  $X^2$  para variables dicotómicas o categóricas.

**RESULTADOS:**

A través de análisis unilateral de varianza por rangos de Friedman obtenemos que la mediana de capacidad vesical máxima cambió de una inicial de 265 cc a 350 cc (tabla y gráfico 1). La p es de 0.000, lo cual demuestra el aumento en la capacidad vesical tras el tratamiento administrado.

La presión máxima de detrusor disminuyó de 39.50 cm de H<sub>2</sub>O a 17.50 cm de H<sub>2</sub>O (tabla y gráfico 2); la hiperactividad de detrusor disminuyó de 6.50 contracciones vesicales involuntarias a 2.50 (tabla y gráfico 3); la orina residual aumentó de 22.50 ml a 72.50 ml (tabla y gráfico 4); la escala de puntuación de síntomas cayó de 12 a 3.50 (tabla y gráfico 5); la escala de puntuación de molestias también disminuyó de 12 a 3 (tabla y gráfico 6); con Xi cuadrada se determinó la mejoría en cuanto al consumo de anticolinérgicos (tabla 7), el 52% disminuyó la dosis, y el 16.6% la suspendió; todos con p menor al 0.05.

Semanas	0	2	4	8	12
	Capacidad vesical máxima	Capacidad vesical máxima	Capacidad vesical máxima	Capacidad vesical máxima	Capacidad vesical máxima5
Media	261.666667	273.75	299.166667	320	348.333333
Mediana	265	280	300	325	350
Desviación estándar	41.9595765	40.7389137	38.720052	43.275019	41.5239982
Mínimo	180	190	220	240	270
Máximo	320	340	350	390	410

Tabla 1. Variación de capacidad vesical máxima

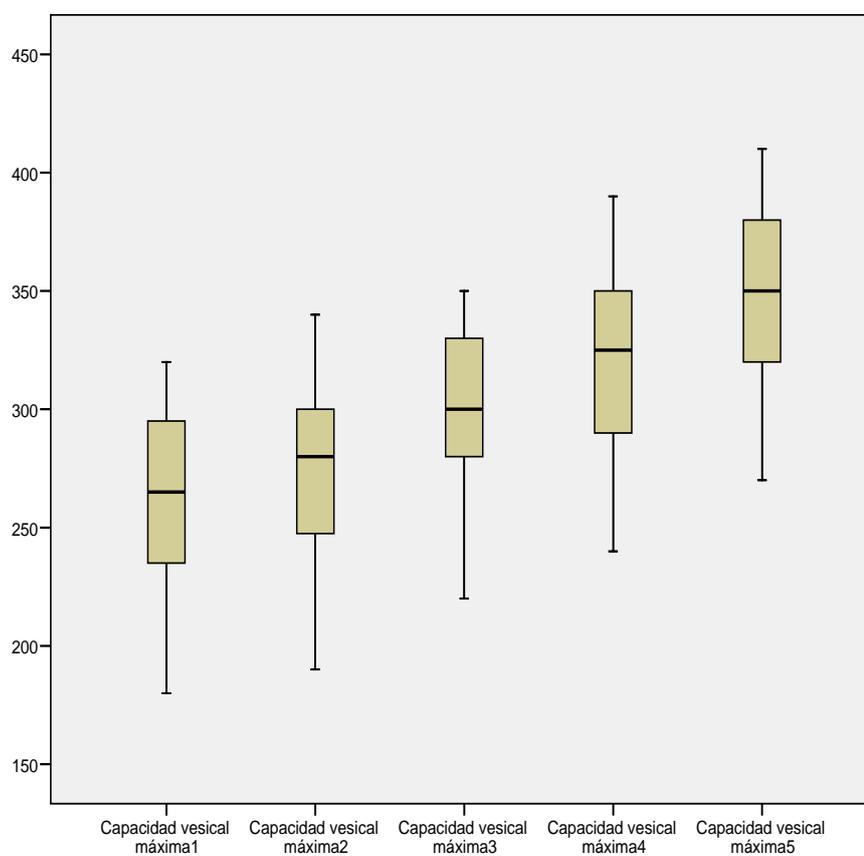


Gráfico 1. Variación de capacidad vesical máxima

Semanas	0	2	4	8	12
	Presión máxima de detrusor				
Media	39.6666667	35.1666667	27.9166667	21.5833333	16.4166667
Mediana	39.5	35	28.5	20	17.5
DE	5.6782413	5.07817672	4.79504163	5.66421516	4.52183256
Mínimo	28	26	18	13	9
Máximo	50	44	35	33	24

Tabla 2. Variación en la presión máxima de detrusor

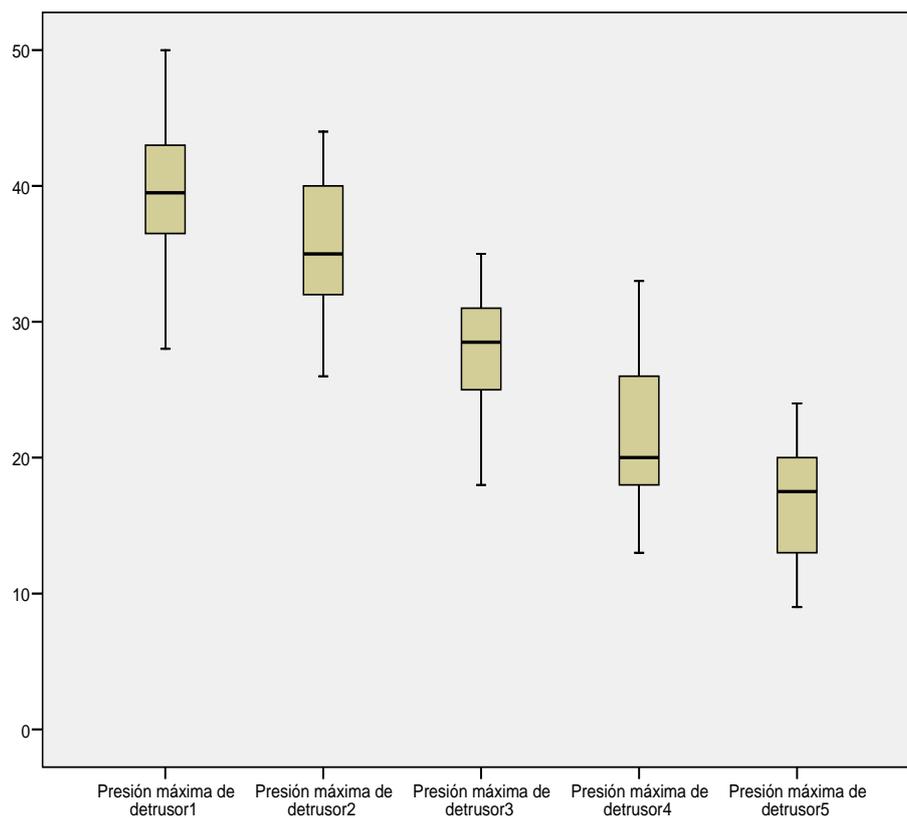


Gráfico 2. Presión máxima de detrusor

Semanas	0	2	4	8	12
Hiperactividad de detrusor					
Media	6.41666667	5.16666667	4.08333333	3.41666667	2.66666667
Mediana	6.5	5	4	3	2.5
DE	2.1514618	1.40345893	1.16450015	1.44337567	1.37068883
Mínimo	3	3	2	1	1
Máximo	10	7	6	6	5

Tabla 3. Hiperactividad de detrusor

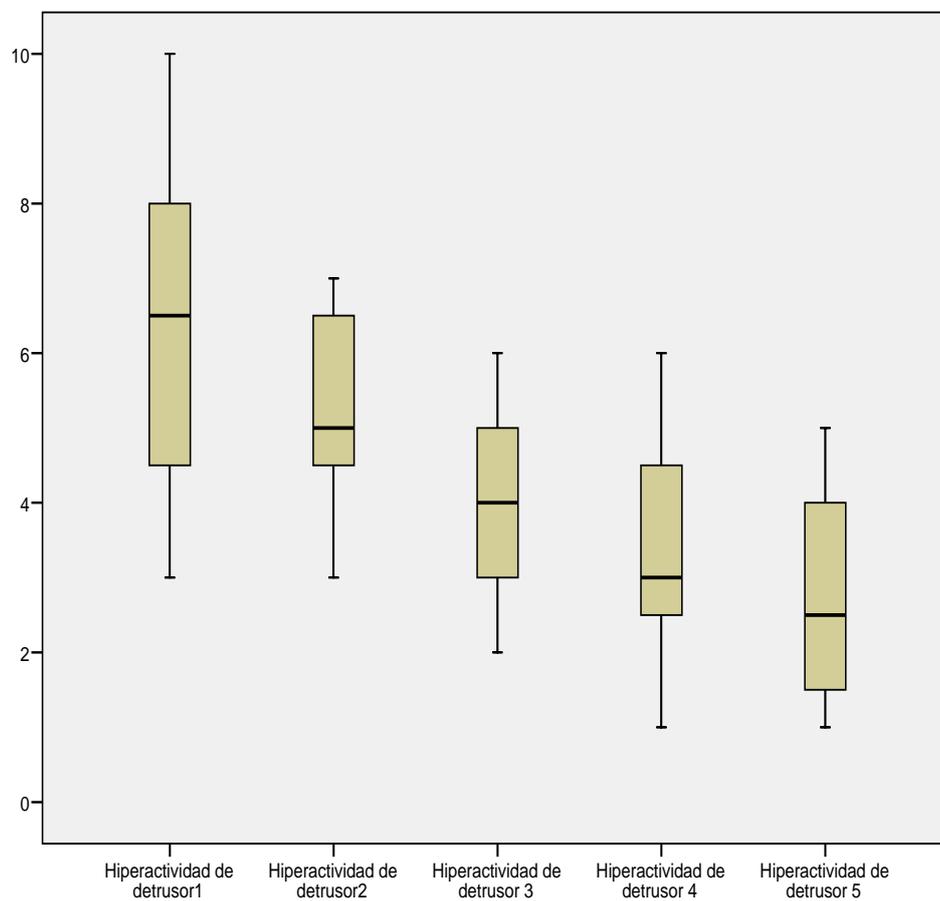


Gráfico 3. Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Semanas	0	2	4	8	12
	Orina residual				
Media	28.6666667	35.25	50.5	61	84.5833333
Mediana	22.5	22.5	37.5	50	72.5
DE	22.8287432	30.2087435	42.9344109	48.2248521	59.7897199
Mínimo	0	0	15	20	25
Máximo	80	100	170	200	210

Tabla 4. Orina residual

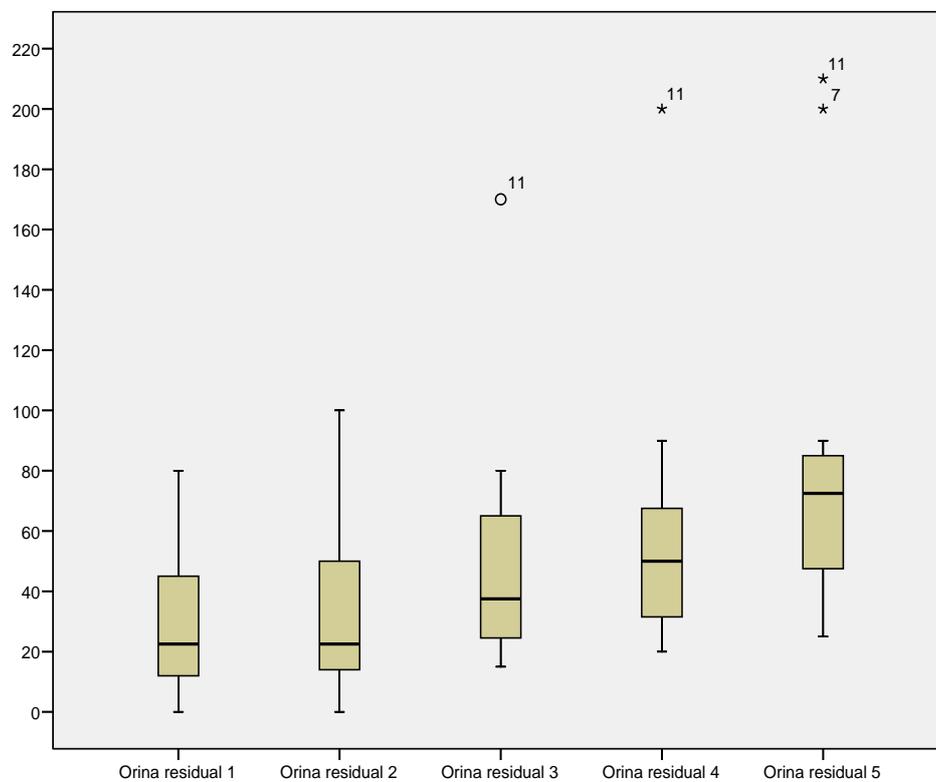


Gráfico 4. Incremento en orina residual

Semanas	0	2	4	8	12
	Puntos CACV Síntoma				
Media	11.6666667	6.41666667	5.25	4.41666667	3.75
Mediana	12	6	5	4.5	3.5
DE	0.49236596	0.99620492	0.9653073	1.24011241	1.28805703
Mínimo	11	5	4	2	2
Máximo	12	8	7	7	6

Tabla 5. Disminución en puntuación de síntomas

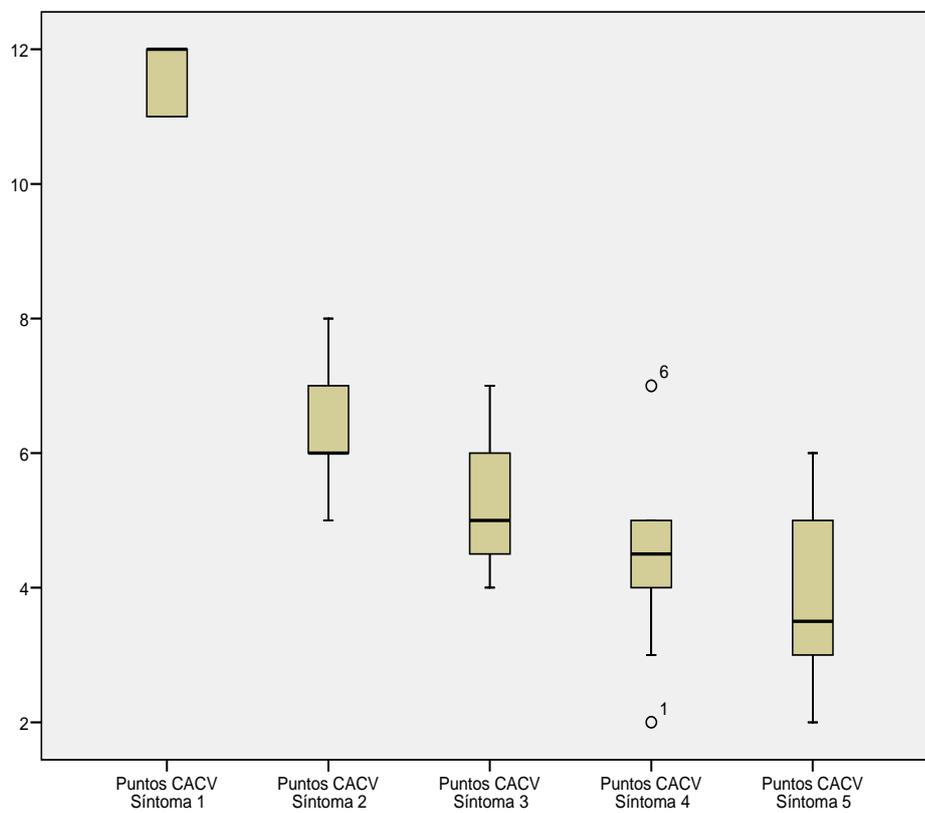


Gráfico 5. Disminución en la sintomatología según cuestionario

Semanas	0	2	4	8	12
	Puntos CACV Molestia1	Puntos CACV Molestia2	Puntos CACV Molestia3	Puntos CACV Molestia4	Puntos CACV Molestia5
Media	11.6666667	6.08333333	5.25	3.83333333	2.75
Mediana	12	6	5	4	3
DE	0.49236596	0.79296146	0.75377836	1.0298573	0.9653073
Mínimo	11	5	4	2	1
Máximo	12	7	6	5	4

Tabla 6. Disminución en las molestias según cuestionario

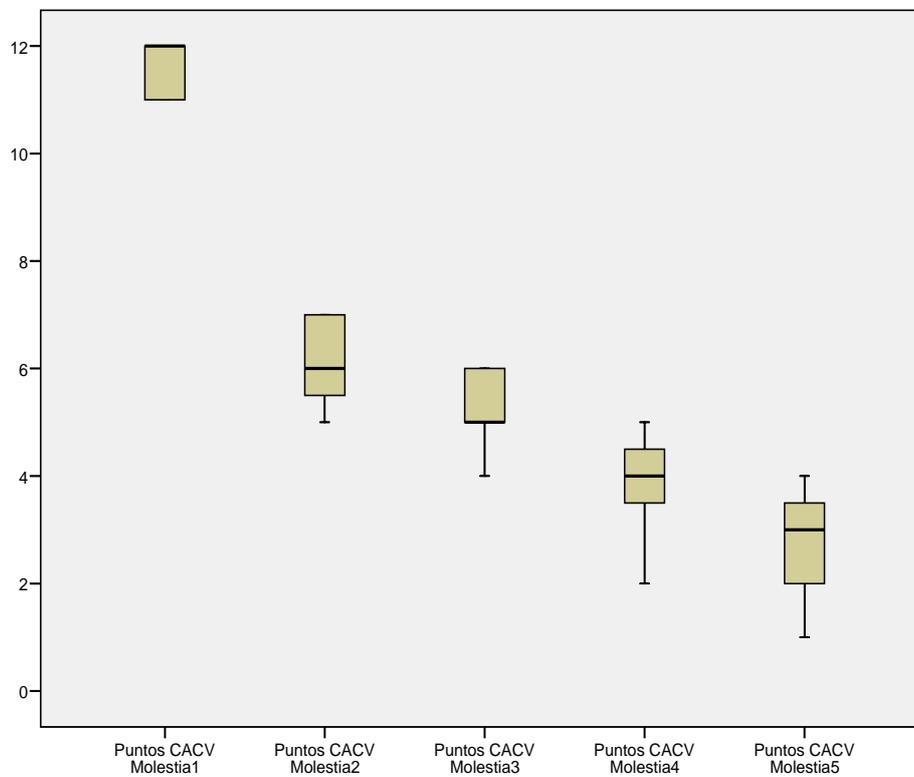


Gráfico 6. Disminución en las molestias según cuestionario

**Dosis de anticolinérgicos**

		Dosis de anticolinérgicos			Total
		Sin dosis	Dosis menor	Dosis igual	Sin dosis
Número de evaluación	Primera	1	3	8	12
	2.00	1	5	6	12
	3.00	2	8	2	12
	4.00	4	7	1	12
Total		8	23	17	48

Tabla 7. Mejoría en cuanto a la ingesta de anticolinérgicos  $p$  de 0.039

## DISCUSIÓN:

La utilidad de la toxina botulínica A en distintas ramas de la medicina ha sido validada de manera sólida, ya sea con fines terapéuticos como en el caso de algunas distonías, neuralgias o bien meramente con objetivos estéticos.

Sin embargo, el presente trabajo demuestra que la toxina botulínica A también es sumamente útil en el tratamiento de pacientes con hiperactividad vesical que no responden al manejo habitual, lo cual ya ha sido mencionado por otros proyectos de investigación a lo largo del mundo, que se remontan hasta 1980. (Victor W Nitti, *Botulinum Toxin for the Treatment of Idiopathic and Neurogenic Overactive Bladder: State of the Art*. Rev Urol. 2006 Fall; 8: 198–208.)

Tras la inyección de toxina botulínica la capacidad vesical máxima de los pacientes aumentó 85 ml en 3 meses, lo cual coincide con lo reportado en la literatura mundial, (Schurch B. *Botulinum Toxin for the Management of Bladder Dysfunction*. Drugs 2006; 66:1301-18 ) la presión máxima de detrusor disminuyó 20 cm de H<sub>2</sub>O y el número de contracciones vesicales involuntarias mayores a 15 cm de H<sub>2</sub>O bajaron de 6 a 2, lo cual muestra la mejoría franca en cuanto a la hiperactividad de detrusor tras la inyección del medicamento.

La mejoría en todos estos parámetros fue paulatina, sin cambios acentuados entre los meses estudiados.

La orina residual aumentó de 22 a 72 ml, sin embargo esto no requirió de cateterismo limpio intermitente en ningún paciente, no se reportaron cuadros de

retención aguda de orina y no aumentaron los eventos relacionados a infecciones urinarias durante el periodo estudiado.

Cabe resaltar que los resultados más evidentes se alcanzaron al observar la disminución franca en cuanto a la puntuación en el cuestionario de autoevaluación de síntomas vesicales, esto en respuesta clara a la respuesta observada en los parámetros urodinámicos antes mencionados, en los cuales los pacientes presentaron mejoría de hasta el 75% a los 3 meses tanto en lo que concierne a síntomas como a molestias, es decir respuesta subjetiva y objetiva al tratamiento, inclusive algunos pacientes quedaron prácticamente asintomáticos.

En cuanto a la ingesta de anticolinérgicos también existió mejoría sustancial, más del 50% de los pacientes pudieron disminuir su dosis de medicamento y el 16% logró abolirla completamente, con lo cual también se presentó mejoría en los efectos adversos ocasionados por las altas dosis de estos medicamentos.

**CONCLUSIONES:**

La inyección de toxina botulínica A es una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento anticolinérgico, en el presente estudio se encuentra que a 3 meses de su aplicación existe mejoría evidente en cuanto a capacidad vesical, presión máxima de detrusor e hiperactividad del mismo.

La sintomatología y molestias mejoraron de manera evidente y los pacientes pudieron disminuir la dosis previa de medicamentos anticolinérgicos, inclusive algunos llegaron a suspenderlos.

La orina residual sufrió un incremento esperado, sin embargo esto no condicionó la necesidad de cateterismo limpio intermitente o aumento en las infecciones urinarias durante el periodo estudiado.

Como es de esperarse es necesario un seguimiento prolongado de estos pacientes para determinar la duración del efecto encontrado y la necesidad de una nueva aplicación de toxina botulínica A; sin embargo, estudios internacionales avalan los datos encontrados en el estudio actual y hacen de la toxina botulínica A un medicamento eficaz en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schurch B. Botulinum Toxin for the Management of Bladder Dysfunction. *Drugs* 2006; 66:1301-18.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-78.
3. Anderson RU, Mobley D, Blank B. Once daily controlled versus immediate release oxybutinin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutinin Study Group. *J Urol* 1999; 161:1809-12.
4. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U. Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414-21.
5. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hiperreflectic human bladders. *J Urol* 2001; 165: 240-4.
6. Kamo I, Imai S, Okanishi S. Possible site of action of TAK-637, a tachykinin NK(1) receptor antagonist, on the micturition reflex in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000; 401: 235-40.
7. Enzelberger H, Herlmer H, Kruz C. Intravesical instillation of oxybutinin in women with idiopathic detrusor instability: a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102: 929-30.
8. Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26:427-53.

9. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-8.
10. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology* 1997;49:189-94.
11. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovich J, Hallet M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker, 1994: 3-13.
12. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342:665.
13. Schuch B, Stohrer M, Kramer G. Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164 :692-7.
14. Carpenter FG. Motor responses of the response of the urinary bladder and skeletal muscle in botulinum toxin intoxicated rats. *J Physiol* 1967: 1-11
15. Smith CP, Franks ME, McNeil BK. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003; 169:1896-900.
16. Smith CP, Fraser MO, Bartho L. Botulinum toxin A inhibits afferent nerve evoked bladder strip contractions. *J Urol* 2002; 167:249.
17. Apostolodis A, Popat R, Yiangou Y. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174:977-82.

18. Reitz A, Stohrer M, Kramer G. European experience of 200 cases treated with botulinum A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45:510-5.
19. Schurch B, de Seze M, Denys P. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6 month study. *J Urol* 2005; 174:196-200.
20. Patki P, Hamid R, Arumugam K. Botulinum toxin-type A in the treatment of drug-resistant neurogenic detrusor overactivity secondary to traumatic spinal cord injury. *BJU Int.* 2006;98:77–82.
21. Giannantini A, Merini E, Di Stasi SM. New therapeutic option for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Minerva Urol Nephrol* 2004; 56:78-87.
22. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology.* 2004;63:868–872.
23. Kuo HC. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum A toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology.* 2006;67:232–236.
24. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol.* 2005;47:653–659.
25. Boy S, Schmid M, Reitz A. Botulinum toxin injections into the bladder wall—a morphological evaluation of the injection technique using magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2006;174(4 suppl)

26. Smith CB, Nishiguchi J, Oleary M. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology*. 2005;65:37–41.
27. Comperat E, Reitz A, Delcourt A. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity—a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*. 2006;50:1058–1064.
28. Weain AJ. Diagnosis and treatment of overactive bladder. *Urology*. 2003;62:20–27.
29. Ghei M, Maraj BH, Miller R. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol*. 2005;174:1873–1877.
30. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande walle J. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol*. 2006;176:328–331.
31. Wynhdaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as a side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord*. 2002;40:599–600.
32. Victor W Nitti, Botulinum Toxin for the Treatment of Idiopathic and Neurogenic Overactive Bladder: State of the Art. *Rev Urol*. 2006 Fall; 8: 198–208.
33. Gilles Karsenty, Ehab Elzayat, Thomas Delapparent, Benoît St-Denis, Marie-Claude Lemieux, Jacques Corcos. Botulinum Toxin Type A Injections Into the Trigone to Treat Idiopathic Overactive Bladder do Not Induce Vesicoureteral Reflux *J Urol* 2007 ;177:1011-1014.

34. Vesna Petronijevic, Milica Lazovic, Marina Vlajkovic, Andjelka Slavkovic, Emilija Golubovic, Predrag Miljkovic. Botulinum Toxin Type A in Combination With Standard Urotherapy for Children With Dysfunctional Voiding. *J Urol.* 2007 ;178:2599-2603
35. Brian L. Cohen, Rolando Rivera, Paholo Barboglio, Angelo Gousse .Safety and Tolerability of Sedation-Free Flexible Cystoscopy for Intradetrusor Botulinum toxin-A Injection. *J Urol.* 2007 ;177:1006-1010.

## ANEXOS.

**CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN DEL CONTROL DE LA VEJIGA**

(Spanish version of the Bladder Control Self-Assessment Questionnaire)

ES USTED:

HOMBRE MUJER Por favor, anote el **NÚMERO** aplicable a su caso en las casillas indicadas por las flechas, teniendo en cuenta lo siguiente:

EN ABSOLUTO = 0

UN POCO = 1

BASTANTE = 2

MUCHO = 3

**SÍNTOMAS****MOLESTIA**

¿Le resulta difícil retener la orina cuando siente la necesidad urgente de orinar?

+

¿En qué medida le molesta?



¿Necesita ir al lavabo con demasiada frecuencia durante el día?

+

¿En qué medida le molesta?



¿Se despierta por la noche con la necesidad urgente de orinar?

+

¿En qué medida le molesta?



¿Tiene pérdidas de orina?

=

¿En qué medida le molesta?



=

AHORA, SUME LAS PUNTUACIONES DE CADA COLUMNA  
E INTRODUZCA LOS RESULTADOS EN ESTAS CASILLAS

Mi puntuación de síntomas

Mi puntuación de 'molestia'



## TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre del Paciente \_\_\_\_\_

Tabla de datos ( 0, 2, 4 ,8 12, semanas según corresponda )

Capacidad vesical máxima	
Presión máxima de detrusor	
Hiperactividad del detrusor	
Orina residual	
¿Cateterismo?	
Puntos CACV Síntomas	
Puntos CACV Molestias	
Dosis de anticolinérgicos	

## TABLA DE EVALUACIÓN DE USO DE ANTICOLINÉRGICOS

Nombre del Paciente\_\_\_\_\_

Tabla de datos ( 2, 4 ,8 12 semanas según corresponda )

Por favor responda a la pregunta siguiente tomando en cuenta los siguientes valores:

0: Sin necesidad de utilizar anticolinérgicos

1: Menor dosis de anticolinérgicos requerida

2: Misma dosis de anticolinérgicos requerida

3: Mayor dosis de anticolinérgicos requerida

¿Cuál ha sido su requerimiento en el uso de medicamentos anticolinérgicos

(oxibutinina, tolterodina, imipramina, solfenacina) actual con respecto a la dosis que utilizaba pretratamiento?

0

1

2

3

