UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

FACULTAD DE MEDICINA

CLINICA GINECOTOCOLOGICA ¨B¨ HOSPITAL DE CLÍNICAS

DR. W. LAURIA MORGADES

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN VEJIGA HIPERACTIVA REFRACTARIA

MONOGRAFÍA POSTGRADO GINECOLOGÍA

Revisión Bibliográfica

Dra. Ana Cedrés CI: 4.137.327-8

Residente de Ginecología

2018-2021

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a la Clínica Ginecotocológica B “Prof. Dr. Washington Lauría”, por brindar el sostén y la orientación necesaria para que todos los aspectos de la formación como residente se vean contemplados.

Al Hospital de Las Piedras, lugar que abrió las puertas para mi formación y donde conocí profesionales y personas que me aportaron no solo desde lo técnico sino también desde lo personal.

A la Dra. Florencia Bagnasco, la Dra. Carmen Pacci y el Dr. Fernando Guinovart gracias por transmitirme sus conocimientos, apoyarme y motivarme en cada paso de mi residencia.

También quisiera expresar un agradecimiento especial al Prof. Agregado Dr. Edgardo Castillo, por su orientación y soporte en la realización de este trabajo, y por transmitirme sus conocimientos, especialmente en el área de la uroginecología.

Gracias a cada uno de ellos por el apoyo permanente, por la ayuda y por la confianza depositada.

ÍNDICE

Páginas

1.Resumen y Palabras Claves…… 4

2.Introducción…… 5

3.Objetivos…… 6

3.a.Objetivos Generales

3.b.Objetivos Específicos

4.Materiales y Métodos…… 6

5.Marco Teórico…….... 7

5.a.Revisión de Literatura

6.Resultados…….. 17

6.a.Revisión de Estudios

7.Discusión…… 24

8.Conclusiones…… 26

9.Bibliografía…… 27

1.RESUMEN

En la siguiente revisión se plantea como objetivo analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en el manejo de las pacientes con Síndrome de Vejiga Hiperactiva (SVHA) refractaria al tratamiento médico conservador.

Para elaborarla, se planteó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed, Clinicaltrials.gov y Cochrane Library que incluyera estudios publicados en los últimos 10 años, entre 2011 y 2021.

A través de estos estudios se puede concluir que el manejo de la Vejiga Hiperactiva refractaria al tratamiento médico con toxina botulínica ha demostrado ser una buena alternativa terapéutica, con buena eficacia y buen perfil de seguridad.

PALABRAS CLAVE

Vejiga Hiperactiva - Urgencia miccional - Incontinencia de orina - Hiperactividad del detrusor- Toxina Botulínica

2.INTRODUCCIÓN

La vejiga hiperactiva (VHA) es un problema que afecta a millones de pacientes en todo el mundo, siendo asi mismo una patología subdiagnosticada y a menudo difícil de tratar.

La heterogeneidad existente en la fisiopatología de la vejiga hiperactiva, plantea desafíos en la formulación de planes de tratamiento .

Es una entidad con un gran impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes que la padecen, tanto a nivel psicológico, social, laboral, sexual y económico, siendo por tanto una problemática de salud pública.

Es fundamental la promoción de políticas de salud entre la población femenina para lograr concientización del problema y así lograr diagnósticos tempranos y oportunos que permitan el manejo terapéutico adecuado con el fin de mejorar la calidad de vida de las pacientes, siendo el especialista en uroginecología un pilar fundamental para lograr dicho objetivo.

Si bien sabemos que la terapia conductual, cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico ocupan la primera línea terapéutica, debemos considerar aquellas pacientes con sintomatología refractaria al tratamiento conservador así como intolerancia o contraindicación para el mismo.

Esta revisión pretende evaluar la eficacia de la toxina botulínica como opción para el tratamiento de las pacientes con vejiga hiperactiva refractaria al tratamiento convencional.

3. OBJETIVOS

a.Objetivo General.

i. Analizar la evidencia disponible en los últimos diez años (2011-2021) sobre la eficacia de la toxina botulínica como tratamiento de la VHA refractaria al tratamiento médico.

b.Objetivos específicos

i. Evaluar dosis adecuada para el inicio de tratamiento con toxina botulínica en VHA.

ii. Analizar las posibles complicaciones y eventos adversos derivadas de la utilización de toxina botulínica como tratamiento de VHA.

iii. Comparar toxina botulínica vs placebo en el manejo de la VHA.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión realizada es de tipo narrativo. Para elaborarla se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed, Clinicaltrials.gov y Cochrane Library, que incluyera documentos y estudios de cualquier tipo, sin restricción de idioma.

Se utilizaron como palabras clave en español y en inglés: vejiga hiperactiva, urgencia miccional, incontinencia de orina, hiperactividad del detrusor, toxina botulínica.

Se obtuvieron 30 documentos. Se realizó la lectura de los mismos, obteniéndose información importante para las diferentes secciones del trabajo.

Para la revisión de estudios específicamente, se hizo una selección de aquellos artículos que permitieran analizar los objetivos planteados,
Se seleccionaron 6 artículos , publicados con una antigüedad de 10 años (entre 2011-2021), que abordaban el manejo de la VHA refractaria al tratamiento médico, con énfasis en la comparación de toxina botulínica vs placebo.

5. MARCO TEÓRICO

a. Revisión de Literatura

Desde hace tiempo se ha remarcado la necesidad de una terminología estandarizada de las disfunciones del suelo pélvico femenino en general para hacer posible una comunicación precisa con objetivos clínicos y de investigación.

Según la International Urogynecological Association (IUGA) y la International Continence Society (ICS) se define vejiga hiperactiva (VHA) como al síndrome manifestado clínicamente por urgencia miccional, generalmente acompañada de polaquiuria y nocturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia asociada(IUU) (1), en ausencia de infección del tracto urinario así como de otras afecciones patológicas intercurrentes que puedan explicar dicho cuadro clínico sintomático.

La urgencia miccional, que es el síntoma cardinal de la VHA, se entiende como la sensación imperiosa de orinar con imposibilidad o dificultad de diferir. Polaquiuria es el aumento de la frecuencia miccional con disminución del volumen miccional y nocturia es la molestia que despierta a la paciente por la noche una o más veces para orinar. (1)

La sintomatología de la VHA puede ser causada por contracciones patológicas involuntarias de la pared muscular de la vejiga, músculo detrusor, demostrado urodinamicamente durante la fase de llenado, lo que se conoce como hiperactividad del detrusor, pero también puede explicarse por otras formas de disfunción uretrovesical o vesicoesfinteriana.

Existe una superposición considerable entre el síndrome de vejiga hiperactiva y la hiperactividad del detrusor, pudiéndose clasificar esta última en neurogénica, cuando existe una enfermedad neurológica relevante y demostrable, e idiopática, cuando la etiología es desconocida. (1)

Las estimaciones de la prevalencia de VHA pueden variar según distintas series, en parte debido a la variación en la evaluación de los síntomas, las poblaciones encuestadas, o los métodos utilizados para recopilar datos. Si bien se desconoce con exactitud a nivel mundial la prevalencia e incidencia de la VHA, se cree que la misma está subdiagnosticada.
Según distintas series se puede estimar la prevalencia en mujeres entre 12.8 - 17.4 %.

En el estudio NOBLE (2) que tuvo como objetivo estimar la prevalencia de VHA con y sin incontinencia de urgencia en los EE. UU, muestra que la prevalencia general de vejiga hiperactiva fue similar entre hombres (16,0%) y mujeres (16,9%), sin embargo la prevalencia específica por sexo difirió sustancialmente según la gravedad de los síntomas y el rango etario.

En las mujeres, se observó un aumento de la prevalencia con la edad del 2,0% al 19% con un marcado aumento después de los 44 años, y en los hombres, aumentó con la edad del 0,3% al 8,9% con un marcado aumento después de los 64 años de edad.
En las mujeres también se destacó mayor incidencia de VHA asociada a incontinencia de orina (9.3%) en relación a los hombres (2.6%). Las diferencias anatómicas específicas del

sexo podrían explicar la probabilidad aumentada de que la vejiga hiperactiva se exprese asociada a incontinencia de urgencia entre las mujeres en comparación con los hombres.

En Europa, Milsom et al. (3) mediante un estudio basado en una encuesta poblacional de hombres y mujeres mayores de 40 años, seleccionados de la población general de Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido, proporcionó una tasa de prevalencia de VHA del 15,6% para los hombres y del 17,4% para las mujeres.

El estudio EPIC (4) , otra encuesta poblacional sobre incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y otros síntomas del tracto urinario inferior realizada en cinco países (Canadá, Alemania, Italia, Suecia y el Reino Unido) informaron una prevalencia de VHA un poco menor que en los estudios anteriores , destacando una prevalencia en mujeres de 12,8%, y 10.8 % en hombres. Este estudio evidenció que casi la mitad de las mujeres que informaron síntomas de VHA presentaban incontinencia de orina asociada (6,3% / 12,8%)

Los distintos estudios coinciden en que la prevalencia global de VHA es similar en ambos sexos, pero que la misma aumenta exponencialmente con la edad particularmente en mujeres y que en estas últimas se asocia con mayor frecuencia a incontinencia urinaria de urgencia.

Más del 90 % de los pacientes con SVHA e hiperactividad del detrusor demostrada no presenta una patología de base identificable. La etiología del SVHA y de la hiperactividad del detrusor puede ser diferente en cada paciente, y puede incluir uno o más mecanismos y, posiblemente, algunos aún no se han descrito.
Se han propuesto diversas teorías e hipótesis en relación a la fisiopatología de la VHA.

La hipótesis miogénica se sustenta en que una posible causa del SVHA es la disfunción secundaria a alteraciones estructurales o funcionales del músculo liso del detrusor. Brading (5) explica el factor miogénico afirmando que las alteraciones en las propiedades de los miocitos del detrusor son un requisito previo necesario para la producción de una contracción involuntaria del detrusor, que a su vez provoca un aumento inestable de la presión intravesical. Los eventos que conducen a la mejora de la presión intravesical durante la micción pueden generar isquemia periódica vesical con daños a algunas neuronas intrínsecas en la pared de la vejiga y cambios secundarios en las propiedades del músculo liso.

Las investigaciones en modelos humanos de la hiperactividad del detrusor, utilizando microscopía óptica y electrónica han revelado cambios estructurales específicos en la pared de la vejiga, con infiltración de elastina y el colágeno de la musculatura lisa y la denervación irregular, además de los cambios en las uniones entre células que median el acoplamiento eléctrico entre las células musculares (6).

En un estudio realizado por Sui et al. (7) se examinó las oscilaciones del calcio (Ca^{2+})intracelular en las células del músculo liso de las vejigas humanas patológicamente hiperactivas y se demostró que se producen potenciales autónomos espontáneos de actividad del Ca^{2+} celular y oscilaciones de membrana, originados a partir del músculo detrusor mediado por la afluencia extracelular y la liberación intracelular de Ca^{2+}.

Dicha actividad celular subyace a la contracción muscular espontánea y la activación defectuosa de Ca (2+) contribuye a la actividad contráctil regulada al alza en las vejigas hiperactivas.

Dada la evidencia creciente que sugiere que el urotelio no es solo una barrera pasiva, sino que también es una estructura sensible capaz de detectar estímulos térmicos, mecánicos y químicos, surge la hipótesis uroteliogénica. Los transmisores liberados del urotelio pueden alterar la excitabilidad de los nervios aferentes y afectar la contractilidad del músculo detrusor.

Los receptores vainilloides, los receptores purinérgicos P2X3, el trifosfato de adenosina, el óxido nítrico y la acetilcolina se han relacionado con interacciones urotelio-neuronales. Las sustancias liberadas por las células uroteliales pueden alterar la excitabilidad de los nervios aferentes de la vejiga de forma aguda y crónica (8)

Más allá de la función sensorial del urotelio y sub urotelio se han sugerido las contracciones espontáneas de la propia mucosa, originadas en la muscularis mucosae, como posible origen de la urgencia.(9). Por otra parte, la uretra también se ha considerado recientemente estructura de probable origen aferente configurando la hipótesis uretrogénica.

Cuando la hiperactividad del detrusor se relaciona con lesiones neurológicas de la médula espinal suprasacra y de los centros superiores se desarrolla un mecanismo de bloqueo del arco reflejo sacro y desde la corteza cerebral y otros centros superiores que son fundamentales para la inhibición voluntaria e involuntaria del reflejo vesical, configurando la entidad conocida como vejiga hiperactiva neurogénica.

La hipótesis neurogénica sugiere que los daños en las vías inhibitorias centrales en el cerebro y la médula espinal o la sensibilización de terminales aferentes periféricas en la vejiga pueden desenmascarar reflejos miccionales primitivos que desencadenan hiperactividad del detrusor (10).
Entre las enfermedades neurológicas que originan hiperactividad del detrusor podemos encontrar a la esclerosis múltiple, fibromialgia, trastornos cerebrovasculares y enfermedad de Parkinson.

Una hipótesis aparentemente contraria a la intuición para explicar la VHA es la de la hipoactividad del detrusor. Se ha evidenciado que más del 50% de los pacientes que presentan hipoactividad del detrusor demostrada urodinámicamente informarán urgencia miccional (11). Un posible mecanismo es que los residuos posmiccionales significativos provoquen infección a nivel de tracto urinario y con ello la consiguiente urgencia. Un residuo crónico reducirá la capacidad funcional de la vejiga, imitando potencialmente los síntomas de la VHA.

Capítulo aparte en cuanto a la etiología del SVHA son las alteraciones estructurales anatómicas asociadas al prolapso de los órganos pélvicos (POP).

La teoría integral concebida por P. Petros (12) tiene como objetivo explicar mecanismos fisiopatológicos involucrados en las disfunciones del piso pélvico mediante lesiones de ligamentos y fascias que sostienen los órganos pélvicos. Los elementos músculo fasciales

del perineo femenino actúan de manera conjunta y sirven como base para el funcionamiento óptimo de la micción, evacuación y mecanismos de continencia.

La teoría integral intenta explicar una relación entre el compartimento o estadio del POP y los síntomas de VHA, destacando que en un gran porcentaje de casos los tratamientos quirúrgicos y también conservadores (pesarios) para POP determinan resultados de mejoría en los síntomas, lo que obedece a la base de la teoría integral.

Está descrito en la literatura que la prevalencia del SVHA es mayor en pacientes portadoras de POP y es probable que la obstrucción de la salida al flujo de orina altere la zona de elasticidad crítica a nivel del complejo cervico uretral y sea el mecanismo más importante por el cual el POP induce síntomas de VHA. (13)

Se reconoce la existencia de distintos factores de riesgo que pueden favorecer o agravar los síntomas de la VHA.

La edad como sabemos es un factor no modificable que favorece la aparición de patologías del piso de la pelvis. El aumento de la prevalencia de VHA con la edad puede deberse en parte a efectos hormonales en el tracto urinario inferior de la mujer.

El Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM), se describe como el conjunto de síntomas y signos vinculados a los genitales externos, urológicos y sexuales causados por el hipoestrogenismo durante la menopausia. (14)

Como consecuencia del hipoestrogenismo y por disminución del contenido de colágeno, elastina y ácido hialurónico, un epitelio adelgazado con alteración de la proliferación del músculo liso, y pérdida de vascularidad predisponen a la mujer posmenopausica a la diferentes sintomatología características del SGM.

En relación a los síntomas urológicos, los receptores de estrógenos a nivel del trígono vesical y a nivel de uretra contribuyen a aumentar el umbral sensitivo cuando la vejiga se distiende. La falta de estrógenos disminuye este umbral y altera la presión de cierre de la uretra y la presión del punto de fuga con maniobras de valsalva, lo que contribuye a la incontinencia y urgencia miccional. (14)

Una revisión del Grupo Cochrane sobre “Tratamiento con estrógenos para la incontinencia urinaria en mujeres posmenopáusicas” (15) demostró que el estrógeno vaginal se asoció con una mejor continencia, con mejoría también en los episodios de urgencia y nocturia. Por el contrario, la terapia de reemplazo hormonal sistémica no demostró ninguna mejoría significativa, e incluso en algunos casos puede empeorar la incontinencia.

Se describen otros factores de riesgo asociados a la VHA, como son la obesidad, el tabaquismo, hábitos alimentarios entre otros, siendo los mismos factores modificables y objetivos importantes en la terapia conductual como parte de las modificaciones del estilo de vida.

La obesidad es un problema de salud prevalente que se reconoce como factor de riesgo para la incontinencia urinaria. Existe suficiente evidencia que demuestra una asociación

positiva entre índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 y la incontinencia de orina de esfuerzo, pero también es un factor de riesgo para incontinencia de urgencia y VHA. (16)

Es posible que el aumento de la presión abdominal provoque o empeore la inestabilidad del detrusor determinando urgencia miccional o incontinencia de urgencia.
Se ha observado una correlación significativa entre la reducción de peso y los cambios en la presión de la vejiga que promueven la continencia, destacando que una pérdida de peso corporal total de 5-10% puede determinar una reducción cercana al 60% en los episodios de incontinencia urinaria. (17)

Con respecto al tabaquismo se ha demostrado que el tabaquismo está asociado con la incontinencia urinaria. En el caso de la urgencia miccional y/o incontinencia de urgencia los mecanismos planteados para esta asociación incluye un efecto directo de la nicotina sobre las vías colinérgicas del detrusor. (16)
Se estima que tanto la urgencia como la frecuencia son aproximadamente tres veces más frecuentes en las pacientes tabaquistas que en las que nunca fumaron y que la intensidad de los síntomas sugiere una relación dosis-respuesta. (18)

La cafeína se ha descrito como un irritante vesical para muchas mujeres. En diversas investigaciones donde se han realizado estudios urodinámicos que comparan pacientes con y sin ingesta de cafeína se ha demostrado que esta última aumenta la presión del detrusor, (19) por lo que es un factor de riesgo para la inestabilidad del mismo.
Se cree que existe una relación entre cafeína y VHA dependiente de la dosis, por lo que se recomienda que las pacientes con incontinencia eviten el consumo excesivo de cafeína (no más de 200 mg día). (20)

Para el diagnóstico de VHA, es imprescindible realizar una historia clínica exhaustiva, un examen físico detallado asociado a exámenes diagnósticos complementarios.

La anamnesis debe estar dirigida a conocer los antecedentes personales de la paciente, entre ellos y muy importantes los antecedentes médicos y farmacoterapia que recibe, antecedentes obstétricos, uroginecológicos y quirúrgicos, así como también antecedentes de radioterapia.

Es fundamental interrogar sobre el inicio, duración, características y progresión de la sintomatología (urgencia, frecuencia, nocturia, incontinencia, etc), así como también se debe indagar sobre hábitos tóxicos (consumo de tabaco, drogas, alcohol) y hábitos alimenticios (ingesta de líquidos, ingesta de xantinas).

La realización de un diario miccional con la finalidad de lograr el registro por parte de la paciente de horarios y volúmenes de las micciones así como también cualquier evento vinculable (episodio de incontinencia, urgencia, dolor, etc.), nos permite realizar una valoración volumétrica y urodinámica no invasiva de la función vesical.

Debe ser abordado el impacto de la sintomatología sobre la calidad de vida de la paciente, existiendo distintos cuestionarios que pueden ser utilizados. (IIQ, I.QOL, ICIQ-UI Short Form) (21)

Las distintas encuestas realizadas por los diversos cuestionarios específicos para valoración de calidad de vida en pacientes portadoras de incontinencia urinaria coinciden en que las mujeres incontinentes poseen un menor grado de bienestar emocional en comparación con las mujeres continentes, y que existe un deterioro de la calidad de vida mayor en aquellas que presentan SVHA en relación a las pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo. Esto último se debe según Barber et al (22) a la naturaleza impredecible de la VHA y la hiperactividad del detrusor y los grandes volúmenes de pérdida que pueden llegar a ocurrir.

La exploración física debe ser sistematizada, con una exhaustiva inspección de la región perineal. Se debe evaluar la presencia de atrofia vaginal, función de los músculos pélvicos, incontinencia de orina de esfuerzo asociada y presencia de prolapso genital, valorando compartimentos anterior, apical y posterior y en caso de que esté presente realizar una correcta clasificación (POP- Q).
Si se sospecha una causa neurogénica de los síntomas de VHA, se debe realizar un examen neurológico completo.

Con respecto a la evaluación para clínica complementaria la urodinamia es un estudio que se impone como parte de la valoración en la inmensa mayoría de los casos, ya que en conjunto con la clínica, incrementa la capacidad de diagnóstico y permite formular estrategias terapéuticas.

El estudio urodinámico evalúa la funcionalidad vesical y uretral a través de la medición e interpretación de volúmenes y presiones.

La International Continence Society (ICS) afirma que el objetivo de los estudios urodinámicos es replicar los síntomas del paciente mientras se realizan mediciones que tienen como objetivo determinar la causa subyacente y además evaluar los procesos fisiopatológicos relacionados (23), por lo que la ICS recomienda la realización de la misma a toda paciente con sintomatología sugestiva para efectuar un correcto diagnóstico de VHA.

Por otra parte las Guías NICE (24) sugieren realizar sistemáticamente estudios urodinámicos a aquellas pacientes que se plantean tratamientos invasivos como es por ejemplo el tratamiento con toxina botulínica, neuromodulación sacra, etc, no considerándolo necesario en una primera valoración en el caso de aquellas pacientes con sintomatología compatible de VHA y planteo de tratamiento conservador.

Otros estudios paraclínicos que pueden ser solicitados en la valoración de la paciente con sintomatología de VHA, son el análisis de orina, urocultivo, ecografía de aparato urinario, cistouretroscopia.

El análisis de orina y urocultivo son importantes porque pueden proporcionar información para detección de diagnósticos alternativos. La hematuria puede ser un signo de malignidad o inflamación del tracto urinario, así como la glucosuria de diabetes mellitus y la piuria de infección.

La ecografía de aparato urinario es una herramienta semiológica más y puede estimar la presencia de residuo postmiccional y brindar datos sobre el aparato urinario superior.

En cuanto a la utilidad de la cistouretroscopia en la valoración de la paciente con VHA es cuestionable y suele solicitarse ante el planteo de diagnósticos diferenciales.

El manejo de la VHA puede ofrecer grandes desafíos en la formulación de planes terapéuticos.

La terapia conductual y el tratamiento farmacológico con agentes antimuscarínicos y más recientemente fármacos agonistas beta 3, componen las primeras líneas de tratamiento.

Pero como sabemos su eficacia muchas veces se ve obstaculizada por la baja respuesta y satisfacción del paciente, o efectos secundarios molestos con mala adherencia al tratamiento, lo que lleva a una alta tasa de interrupción y necesidad de terapias alternativas.

Es así entonces que la toxina botulínica hace ya varios años aparece como una terapia alternativa para aquellas pacientes con VHA refractaria al tratamiento conservador.

La toxina botulínica se identificó por primera vez en 1897 como el producto de la bacteria anaerobia Clostridium botulinum y el agente causante de la intoxicación alimentaria por botulismo. (25)

El desarrollo de un método de purificación de la toxina comenzó en 1944 y condujo a la cristalización del serotipo tipo A. La capacidad de la toxina para interrumpir la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular, reduciendo así la actividad muscular, resultó en el inicio de investigaciones sobre las posibles aplicaciones clínicas de la toxina botulínica por A. Scott en 1968.

Estos estudios culminaron con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1989 para el tratamiento con toxina tipo A (específicamente BOTOX, Allergan Inc., California, EE. UU.) de personas con trastornos musculares involuntarios, como estrabismo, blefaroespasmo y espasmo hemifacial.

Posteriormente, la toxina botulínica se ha utilizado para una amplia gama de afecciones caracterizadas por la contracción muscular involuntaria. Hallazgos más recientes han demostrado que, además de sus efectos en la unión neuromuscular, la toxina botulínica también tiene aplicaciones clínicas adicionales como resultado de su capacidad para bloquear las respuestas de los nervios autónomos y sensoriales.

Existen siete serotipos de toxina botulínica (A-G), de las cuales sólo van a afectar al sistema nervioso humano de manera significativa los serotipos A, B, E y, raramente, el F; y las únicas utilizadas en terapéutica van a ser la A y, de forma excepcional, la B. (25)

La toxina botulínica tipo A es la de acción más prolongada y la que se usa con más frecuencia para el tracto urinario inferior. La podemos encontrar en 3 presentaciones (OnabotulinutoxinA, AbobotulinumtoxinA , IncobotulinumtoxinA).

En el año 2011 la toxina botulínica fue aprobado por la FDA inicialmente para la hiperactividad del detrusor de causa neurogénica, y posteriormente en el año 2013 se aprobó una indicación ampliada para el tratamiento de la VHA con síntomas de incontinencia de urgencia en adultos que no toleran o no responden a los agentes anticolinérgicos. (26)

La aprobación se basó en los resultados de dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 24 semanas que demostraron que onabotulinumtoxinA 100U mejoró significativamente los síntomas de la VHA y la calidad de vida frente a placebo y fue bien tolerado en pacientes que no fueron tratados adecuadamente por más de una medicación anticolinérgica. (27) (28)

El mecanismo de acción se basa en que inhibe la capacidad de liberación de acetilcolina para unirse al músculo detrusor, lo que provoca una disminución de la contractilidad muscular, aumenta la atrofia muscular y da como resultado una denervación química parcial del músculo que resulta en una reducción localizada de la actividad muscular.

La inhibición de la liberación de acetilcolina presináptica es consecuencia de la degradación de las proteínas que intervienen en la exocitosis de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular, conocidas como proteínas SNARE (receptor de proteínas solubles de unión al factor N-etilmaleimida).

En condiciones normales, las vesículas que contienen el neurotransmisor se unen a la membrana, dando lugar a la liberación de la acetilcolina al espacio sináptico a través de complejos proteicos. Estos complejos están constituidos por distintas proteínas como la sintaxina, la SNAP-25 o la sinaptobrevina, y van a ser los responsables de la fusión de la vesícula contenedora del neurotransmisor con la membrana neuronal. La acetilcolina, una vez liberada, va a atravesar el espacio sináptico, unirse a los receptores nicotínicos, y dar lugar a la contracción del músculo.

Sin embargo, cuando la toxina se encuentra presente, esta exocitosis va a ser inhibida, debido a la degradación de dichos complejos y finalmente, esto se manifestará en una imposibilidad por parte del músculo para contraerse, dando lugar a una parálisis flácida. (29)

El tratamiento con toxina botulínica se ha expandido más allá del concepto original de inhibición de la hiperactividad muscular. Existe una creciente evidencia de que también puede inhibir la neurotransmisión aferente y tener propiedades analgésicas.
Los cambios en la actividad aferente pueden influir en el dolor a través de efectos sensoriales directos y sensibilización central indirecta en el sistema nervioso central.
Como se mencionó previamente, antiguamente se pensaba que el urotelio era una estructura inerte, cuando en realidad se trata de un órgano complejo, que participa directamente en la capacidad de almacenamiento vesical. El urotelio posee poblaciones de receptores muscarínicos con una densidad dos veces tan alta como la del músculo liso del detrusor, y se ha demostrado que no solo recibe acetilcolina mediante la inervación colinérgica(estímulo nervioso), sino que existe también una liberación de acetilcolina en reposo.

La acetilcolina liberada del urotelio y que actúa sobre las poblaciones cercanas de receptores muscarínicos o fuentes neuronales de acetilcolina que se unen a los receptores muscarínicos dentro de los nervios aferentes del urotelio, podría tener un impacto significativo en la entrada sensorial hacia el sistema nervioso central, y se ha visto que la sensibilidad vesical es afectada por el tratamiento con onabotulinumtoxinA.

Se ha demostrado también que la onabotulinumtoxinA es capaz de inhibir la liberación de otras sustancias que utilicen el mismo mecanismo de secreción que la acetilcolina. Éste va a ser el caso de algunos mediadores de la inflamación como el glutamato, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el ATP, que son mediadores de la sensación de dolor. (25) (29)

Las principales indicaciones del tratamiento con toxina botulínica tipo A en el tracto urinario inferior como ya mencionamos previamente son aquellas pacientes con VHA e incontinencia de orina refractaria al tratamiento médico, ya sea por fracaso, intolerancia o contraindicación del mismo.

En el caso de las pacientes con VHA e incontinencia de orina de causa neurogénica, la enfermedad neurológica debe estar estable. En enfermedades progresivas o que evolucionan en brotes, como la esclerosis múltiple, se aconseja no utilizar la toxina en fase aguda, sino esperar a la estabilización clínica con el fin de establecer con mayor seguridad el tipo de vejiga neurógena sobre el que aplicaremos la terapia.

Con respecto a las contraindicaciones y limitaciones de uso, la toxina botulínica está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a la toxina botulínica conocida por exposición previa. También aquellas pacientes portadoras de Miastenia gravis, Síndrome Eaton Lambert, enfermedades de placa motora. En los casos de insuficiencia respiratoria o enfermedad pulmonar severa, si bien el riesgo de absorción de toxina y de desarrollar botulismo es mínimo, puede ser una limitación a tener en cuenta en estos pacientes en los que el cuadro podría ser especialmente grave e incluso mortal.

Otras contraindicaciones para el uso de la toxinabotulinica tipo A como tratamiento de la VHA es la infección del tracto urinario, y pacientes con retención urinaria y con un volumen de orina residual posmiccional (PVR)> 200 ml, que no realizen de manera rutinaria cateterismo intermitente limpio (CIC). (30) (31)

Previo a la realización del procedimiento es importante realizar un correcto consentimiento informado verbal y por escrito e informar sobre posibles efectos adversos.

Pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios se deberán suspender de 3-5 días previos al procedimiento , analizando en cada paciente en forma individual los posibles riesgos. En los pacientes con tratamiento anticoagulante se deberá suspender con antelación y hacer tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

Con respecto al procedimiento propiamente dicho se recomienda el uso de antibióticos profilácticos para todos los pacientes. La administración de antibióticos profilácticos puede variar según la pauta habitual de cada centro, desde dosis única hasta el uso de 3 días antes y 3 días después de la inyección.

Con respecto al procedimiento anestésico, el tratamiento en la mayoría de los casos se realiza con anestesia local intravesical: lidocaína al 2% intrauretral e intravesical diluido en suero salino en vejiga, mantenido durante 30 minutos antes de la inyección.
Puede realizarse con o sin sedación intravenosa, decisión que muchas veces es compartida entre médico y paciente. Si se realiza una instilación de anestésico local, la vejiga debe drenarse e irrigar con solución salina estéril antes de la inyección.

La administración se realiza por vía endovesical mediante uretrocistoscopia rígida o flexible. La elección del instrumento citoscópico utilizado para la inyección se basa en la preferencia del cirujano, la anatomía del paciente y los recursos disponibles.

Siempre es importante previo al inicio de cualquier procedimiento de estas características verificar que la cámara, la fuente de luz, el cable de luz y los suministros de inyección estén en buen estado antes de reconstituir el medicamento para evitar un costoso desecho de la toxina.

Con respecto a la preparación y técnica de dilución OnabotulinumtoxinA (Botox®) se debe reconstituir con solución para inyección estéril de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9%). (30)(31). Se reconstituye un vial de 100 U de OnabotulinumtoxinA con 10 mL de solución salina sin conservantes al 0,9% y se mezcla suavemente, para luego extraer los 10 mL del vial en una jeringa de 10 mL.

Se debe instilar la vejiga con suficiente solución salina isotónica para lograr una visualización adecuada de las inyecciones, pero se debe evitar la distensión vesical excesiva, que puede adelgazar la pared vesical y aumenta el riesgo de inyectar la toxina fuera del detrusor.

Según las recomendaciones de la Asociación Española de Urología (AEU) así como también las de la American Urological Association (AUA) la dosis recomendada para VHA idiopática es de 100 U de OnabotulinumtoxinA (Botox®) en inyecciones de 0,5 mL (5 U) administradas en 20 puntos del músculo detrusor. (31) (32)

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 mL cada una (volumen total de 10 mL), deben administrarse con una distancia de aproximadamente un cm entre sí. Se distribuirán homogéneamente en la vejiga, separándolas 1 cm de los orificios ureterales, y respetando el área del trígono.

El procedimiento se puede realizar bajo régimen ambulatorio, otorgando el alta al paciente tras un tiempo prudente de observación, aproximadamente 30 minutos después de la inyección comprobandose capacidad de orinar espontáneamente y siempre que no se hayan producido complicaciones inmediatas.

6. RESULTADOS

a. Revisión de Estudios

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, 313 pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia de urgencia urinaria recibieron 50, 100 , 150, 200 o 300 U de onabotulinumtoxinA, o placebo. (33)

La variable principal de eficacia a evaluar fue la incontinencia urinaria de urgencia en episodios semanales. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la frecuencia semanal de micción, urgencia y nocturia y el volumen miccional.

Se observó disminución en la media de episodios semanales de incontinencia urinaria, micción, urgencia y nocturia con el tratamiento con onabotulinumtoxinA vs placebo. De la misma manera se observaron aumentos en el volumen miccional con el tratamiento con onabotulinumtoxinA con significación estadística en comparación con el placebo.

Con respecto a las diferentes dosis los resultados demostraron que las dosis de onabotulinumtoxinA de 50 a 300 U fueron más eficaz que el placebo para reducir los síntomas de la VHA idiopática.

Sin embargo, la dosis de 50 U demostró una eficacia no sostenida consistentemente más baja que las dosis de 100 U o más.

Las dosis de 150 U o más no se diferenciaron consistentemente entre sí, y no pareció proporcionar una eficacia adicional significativa. Esto contrasta con los parámetros de seguridad, en particular los parámetros de seguridad relacionados con el volumen de orina residual postmiccional (PVR), donde se observaron aumentos dependientes de la dosis de hasta 200 U y una mayor incidencia de retención urinaria y necesidad de CIC con dosis mayores a 100 U.

Según este estudio se puede concluir que para los pacientes con VHA idiopática e IUU que no reciben un tratamiento adecuado con terapia anticolinérgica oral, el tratamiento mínimamente invasivo con onabotulinumtoxinA parece ofrecer una alternativa eficaz.
Con respecto a la dosis a utilizar, los datos de este estudio sugieren que 100 U pueden ser la dosis que equilibre adecuadamente los beneficios de los síntomas con el perfil de seguridad relacionado con el volumen de orina posmiccional y uso de cateterismo.

En 2013 Nitti et al. (27) publicaron un importante ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de fase 3, donde se utilizó onabotulinumtoxinA vs placebo, en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria que previamente habían sido tratados inadecuadamente con terapia anticolinérgica, ya sea debido a una eficacia inadecuada o efectos secundarios intolerables.

Este estudio se realizó en un total de 72 sitios en los Estados Unidos y Canadá. Incluyó un total de 557 pacientes que fueron asignados al azar, desde septiembre de 2009 hasta julio

de 2011, incluidos 280 pacientes que recibieron onabotulinumtoxinA 100 U y 277 pacientes que recibieron placebo.

Se evaluó el número de episodios de incontinencia urinaria por día, así como también episodios diarios de micción, urgencia y nicturia.
Se valoró la percepción del beneficio del tratamiento e impacto en la calidad de vida mediante cuestionarios validados para pacientes. Se evaluaron los eventos adversos.

Los pacientes participaron en el estudio durante 24 semanas y el seguimiento postratamiento de la primera dosis se realizó a las semanas 2, 6 y 12, y posteriormente cada 6 semanas hasta la salida del estudio en la semana 24.

Los pacientes podían tener un retratamiento con onabotulinumtoxinA 100 U a partir de las 12 semanas en adelante (para ambos grupos de tratamiento) en el caso de que lo solicitaran, siendo criterios de retratamiento 2 o más episodios de IUU según lo registrado en un diario miccional de 3 días.

Por lo tanto, el período apropiado para la comparación controlada con placebo fue hasta la semana 12 porque el nuevo tratamiento solo se permitió a partir de entonces.

En el punto temporal principal de la semana 12, hubo disminuciones de tres a cuatro veces mayores desde el inicio en la frecuencia diaria media de episodios de incontinencia urinaria para onabotulinumtoxinA 100 U frente a placebo (-2,65 vs -0,87). Esto correspondió a una reducción media del 47,9% con respecto al valor inicial para onabotulinumtoxinA 100 U frente al 12,5% para el placebo.

En la semana 12, el 57,5% de los pacientes tratados con onabotulinumtoxinA logró una reducción del 50% o más en los episodios de IU y el 22,9% fueron continentes (reducción del 100%) en comparación con el 28,9% y el 6,5%, respectivamente, de los tratados con placebo.

En los pacientes que recibieron onabotulinumtoxinA, también se evidenció disminuciones a la semana 12 en los episodios diarios de micción, urgencia y nocturia.

El volumen miccional aumentó significativamente para la onabotulinumtoxinA frente al placebo (41,1 ml frente a 9,7 ml) en la semana 12.

Se informó una mayor proporción de respuesta positiva en la escala de beneficio del tratamiento en los pacientes tratados con onabotulinumtoxinA (60,8% frente a 29,2%).

Los efectos adversos se localizaron principalmente en el tracto urinario, siendo el efecto adverso notificado con más frecuencia la infección urinaria. La mayoría de los casos ocurrieron en las primeras 12 semanas (43 de 278 o 15,5% para onabotulinumtoxinA frente a 16 de 272 o 5,9% para placebo). En todos los casos se trató de infecciones urinarias sin complicaciones y sin afectación del tracto urinario superior.

Otros efectos adversos que ocurrieron en las primeras 12 semanas con mayor incidencia en pacientes tratados con onabotulinumtoxinA fueron disuria (12,2%), bacteriuria asintomática(5,0%) y retención urinaria (5,4%).

El volumen de orina residual postmiccional (PVR) aumentó significativamente en los pacientes tratados con onabotulinumtoxinA frente a placebo con el volumen más alto en la semana 2 posterior al tratamiento.

A una dosis de 100 U, el 8,7% de los pacientes mostró un cambio con respecto al valor inicial en el volumen residual postmiccional superior a 200 ml después del tratamiento, un umbral que se considera clínicamente relevante.
Este efecto resultó en una incidencia aceptable de retención urinaria y la necesidad de cateterismo intermitente (CIC) fue del 6,1% frente a ninguno en el grupo de placebo.

La retención urinaria se definió como un volumen residual postmiccional de 200 ml o más que requirió CIC. El CIC se inició si el volumen residual postmiccional era de 200 - 350 ml con síntomas asociados (dificultad para orinar o sensación de plenitud vesical), o mayor a 350 ml independientemente de los síntomas.

Al observar la duración de la CIC, se puede destacar que más de la mitad de los pacientes que requirieron CIC, el tiempo fue de 6 semanas o menos.

La tasa de interrupción del estudio debido a efectos adversos fue baja, del 1,8% en el grupo de onabotulinumtoxinA y del 1,4% en el grupo de placebo.

Los autores de este estudio sugieren que el tratamiento con onabotulinumtoxinA 100 U es una buena opción de tratamiento para los pacientes con VHA e IUU de causa idiopática que no obtuvieron un resultado adecuado con el tratamiento anticolinérgico.
Se destacan mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en todos los síntomas de VHA, con gran impacto positivo en la percepción de las pacientes.

Otro ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, publicado en 2013, (28) también tuvo como objetivo evaluar el impacto sobre la eficacia, seguridad y calidad de vida del tratamiento con onabotulinumtoxinA 100 U vs placebo en pacientes con VHA e IUU y fracaso previo al tratamiento con anticolinérgicos.

Este gran estudio de fase 3, y de iguales características que el previamente analizado se llevó a cabo entre octubre de 2009 y agosto de 2011 en Europa y Estados Unidos.

Se incluyó 548 pacientes aleatorizados, de los cuales 489 pacientes (89,2%) completaron el estudio de 24 semanas y 59 pacientes (10,8%) abandonaron temprano.
Solo nueve pacientes (1,6%) abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Se evaluaron los mismos parámetros de eficacia (número de episodios de incontinencia urinaria por día,episodios diarios de micción, urgencia, beneficio del tratamiento e impacto en la calidad de vida). Las evaluaciones de seguridad incluyeron también eventos adversos, PVR e inicio de CIC.

Los resultados demuestran que el tratamiento con onabotulinumtoxinA 100 U proporciona mejoría en los episodios diarios de incontinencia urinaria y las reducciones con respecto al valor inicial en todos los demás síntomas de VHA también fueron significativamente mayores en comparación con el placebo.

Estos resultados son consistentes con los del ensayo clínico controlado con placebo analizado previamente, que mostró una disminución media desde el inicio en los episodios de IUU por día de 2,65 en la semana 12 , destacándose en forma similar una disminución media de 2,95 observada en el presente estudio.

Las mejoras después del tratamiento con onabotulinumtoxinA también fueron similares en los dos estudios, con el 60,8% de los pacientes que informaron una respuesta positiva al tratamiento en la semana 12 en el ensayo anterior en comparación con el 62,8% en este estudio.

Los efectos adversos más frecuentes también se observaron a nivel del tracto urinario, siendo las ITU el evento adverso más frecuente, evidenciándose en un 20.4 % en el grupo que recibió onabotulinumtoxinA en comparación a 5,2 % del grupo placebo a las semana 12.

Con respecto al PRV y CIC, también se obtuvieron resultados similares al ensayo anterior, destacando que solo el 8,8% de los pacientes en el grupo de onabotulinumtoxinA 100 U tuvo un cambio con respecto al PRV basal mayor 200 ml, y un 6,9 % requirió el inicio de CIC.

Un ensayo de extensión prospectivo se realizó para examinar la seguridad y eficacia a largo plazo de onabotulinumtoxinA durante 3,5 años. (34)

Este estudio se realizó en 131 centros en Norteamérica y Europa desde marzo de 2010 hasta agosto de 2014. Los pacientes que completaron cualquiera de los dos estudios de fase 3 de 24 semanas, previamente analizados, en los que recibieron onabotulinumtoxinA 100 U o placebo, podían ser incluidos.

Un total de 839 pacientes ingresaron al estudio de extensión, y el 51,3% de los mismos completaron el período de estudio de 3,5 años.

Las interrupciones por falta de eficacia o efectos adversos fueron del 5,7% y del 5,1% respectivamente. La mayoría de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a "otras razones", incluidas razones personales, no relacionadas con el tratamiento y pérdidas de seguimiento.

Los pacientes solicitaron retratamiento con onabotulinumtoxinA según fuera necesario para controlar los síntomas, siendo los criterios preespecificados para realizar un nuevo ciclo de tratamiento un tiempo ≥12 semanas desde el tratamiento anterior, ≥2 episodios de IUU en un diario miccional de 3 días y volumen de RVP <200 ml.

Como los propios pacientes solicitaron el retratamiento necesario, algunos recibieron más tratamientos que otros, presentándose en este estudio el análisis para los tratamientos 1 a 6, ya que la mayoría de los pacientes no recibieron más de 6 ciclos.

Los criterios de valoración primarios fueron la reducción media en los episodios diarios de incontinencia urinaria de urgencia y la proporción de pacientes que informaron una respuesta positiva en cuestionarios validados , ambos en la semana 12. La línea de base se definió como los datos recopilados antes del primer tratamiento en los estudios de fase 3 anteriores. Las variables de eficacia adicionales incluyeron cambios desde el inicio en los episodios de urgencia y micción diarios, la puntuación en cuestionarios de calidad de vida y la duración del efecto del tratamiento (tiempo transcurrido desde 1 ciclo de tratamiento hasta la solicitud del paciente para el retratamiento).

En este estudio de extensión se puede observar una mejoría sostenida en los episodios de incontinencia de urgencia durante los 6 tratamientos, así como también se observó mejoría en los episodios de urgencia, número de micciones y en el volumen miccional.
En las medidas de respuesta positiva y calidad de vida, nuevamente hay mejoría sostenida durante los 6 tratamientos.

La duración media global del efecto de la onabotulinumtoxinA 100U fue de 7,6 meses, con una duración media del efecto ≤ 6 meses para el 34,2%, > 6 a ≤ 12 meses para el 37,2%. y> 12 meses para el 28,5% de los pacientes.

Los efectos adversos más comunes dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento con onabotulinumtoxinA se localizaron en el tracto urinario, destacando que no hubo evidencia de un aumento en la ocurrencia de estos efectos adversos con tratamientos repetidos.
La infección urinaria fue el efecto adverso informado con mayor frecuencia con variaciones entre 13,5 - 17,5 %.

La tasa de CIC de novo debido a retención urinaria o volumen residual postmiccional elevado en este ensayo fue del 4.0% después del primer tratamiento y <2.0% en todos los ciclos de tratamiento posteriores. Estos resultados sugieren que los pacientes que no necesitan iniciar CIC después de su primer tratamiento tienen menos probabilidades de necesitar CIC en ciclos posteriores. Para aquellos que iniciaron CIC de novo, fue temporal, con una duración media de 3,1 a 8,3 semanas.

Los autores concluyen por tanto que los pacientes con VHA e IUU mostraron mejoras duraderas y significativas en los síntomas urinarios y la calidad de vida con el tratamiento a largo plazo con onabotulinumtoxinA durante este estudio de 3,5 años, sin cambios en el perfil de efectos adversos con tratamientos repetidos. Estos datos apoyan el uso a largo plazo de onabotulinumtoxinA 100U en pacientes con VHA con IUU que no se tratan adecuadamente con fármacos anticolinérgico.

En relación a la evaluación del tratamiento con onabotulinumtoxinA a largo plazo para el manejo de VHA refractaria al tratamiento, en el año 2012 (previamente al estudio de extensión) se publicó un estudio de evaluación de los resultados a largo plazo con el objetivo de evaluar tasas de abandono de tratamiento e identificar las posibles causas. (35)

Este estudio se llevó a cabo en Reino Unido con una duración de aproximadamente 7 años, incluyendo inicialmente a 268 pacientes que iniciaron el tratamiento con toxina botulínica intravesical para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

En 137 pacientes se realizó un seguimiento durante ≥ 36 meses, y en 80 pacientes un seguimiento de ≥ 60 meses después de la primera inyección de onabotulinumtoxinA.

Se utilizaron dosis inicialmente de 300 U que posteriormente ajustándose a la evidencia que fue surgiendo a lo largo de los años fueron descendiendo a 200 U y 100 U.
Es de destacar también que en este estudio no se administró profilaxis con antibióticos en forma rutinaria para la realización del procedimiento.

Los resultados de este estudio a diferencia del ensayo de extensión de 3 años y medio, demuestran que casi dos tercios de los pacientes (61,3%) habían interrumpido la terapia de OnabotulinumtoxinA intravesical a los 36 meses, con una suspensión del 63,8% a los 60 meses, destacando tasas de abandono significativamente mayores.

Las principales razones para la interrupción fueron problemas de tolerabilidad, principalmente infecciones del tracto urinario y la necesidad de cateterismo intermitente limpio. Las pérdidas primarias y secundarias de eficacia fueron de importancia secundaria.

Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2014, (36) examinó ocho publicaciones con un total de 1320 pacientes , con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la toxina botulínica para el tratamiento de la VHA.

Se realizó una revisión de la literatura para identificar ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados publicados que comparaban onabotulinumtoxinA con placebo para el tratamiento de la VHA.

En concordancia con los ensayos previos, este estudio demostró que la onabotulinumtoxinA en relación al placebo disminuyó significativamente el número de episodios de incontinencia urinaria por día, así como también el número de micciones por día, es decir una mejoría en la frecuencia. También se evidenció, un aumento de la capacidad cistométrica máxima y aumento del volumen medio evacuado.

Se evidenció que la onabotulinumtoxinA es superior al placebo para lograr pacientes libres de incontinencia. Tres ensayos clinicos, que representan a 715 participantes (363 en el grupo de onabotulinumtoxinA y 352 en el grupo de placebo) muestran que las proporciones de pacientes sin incontinencia urinaria en la semana 12 de control posterior al inicio del tratamiento fueron 29,20% y 7,95% en los grupos de onabotulinumtoxinA y placebo respectivamente.

En 1259 participantes (636 en el grupo de onabotulinumtoxinA y 623 en el grupo de control) la onabotulinumtoxinA disminuyó significativamente el número medio de episodios de incontinencia urinaria de urgencia diarios en comparación con el placebo (2,77 frente a 1,01).

Los eventos adversos significativamente mayores con onabotulinumtoxinA que con placebo se asociaron con complicaciones localizadas a nivel del tracto urinario como se analizó previamente y las mismas fueron infección urinaria, aumento del volumen de orina residual post miccional y mayor tasa de cateterización intermitente.

Cuatro de los ensayos incluyeron datos de infección urinaria que representan una cohorte de 1.263 (640 en el grupo de onabotulinumtoxinA y 623 en el grupo de control), las proporciones de infección del tracto urinario fueron 19,69% y 5,94% en los grupos de onabotulinumtoxinA y placebo respectivamente. En todos los casos se trató de ITU sin complicaciones ni afectación del tracto urinario superior.

Con respecto a PVR, en 675 participantes (336 en el grupo de onabotulinumtoxinA y 339 en el grupo de control), la onabotulinumtoxinA aumentó significativamente el PVR frente a placebo (32,77 frente a 2,01)

Seis estudios que representan 1320 pacientes (666 en el grupo de onabotulinumtoxinA y 654 en el grupo de control), incluyeron los datos de CIC. Las proporciones de CIC fueron 8,41% y 0,46% en los grupos de onabotulinumtoxinA y placebo . La duración de CIC fue de aproximadamente 6 semanas o menos.

En los distintos estudios analizados en este metaanálisis las dosis utilizadas oscilaron entre 100 y 200 U. Se observó que dosis mayores a 150 U no proporcionaban eficacia adicional significativa y se observaron aumentos a nivel de PVR dependientes de la dosis de hasta 200 U.

Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con onabotulinumtoxinA proporciona mejoras tanto estadísticamente significativas como, lo que es más importante, clínicamente relevantes en los síntomas de la VHA, por lo que los autores concluyen que la onabotulinumtoxinA es un tratamiento eficaz para los síntomas de VHA, con efectos secundarios localizados principalmente en el tracto urinario.

Las Guías NICE (24) publicadas en el año 2019 recomienda iniciar el tratamiento de onabotulinumtoxinA intravesical con dosis de 100 U, destacando que existe evidencia que demuestra un mayor riesgo de PVR y CIC con dosis mayores a 200 U, siendo esta muchas veces una causa de abandono de tratamiento.

A pesar de que comenzar con la dosis más baja de 100 U puede resultar en que algunas pacientes requieren más inyecciones, el comité acordó que no había suficiente evidencia para respaldar comenzar con la dosis más alta.

Las Guías NICE también plantean la posibilidad de que aumentar la dosis a 200 U podría ser eficaz para las mujeres que no han tenido una respuesta satisfactoria a las 12 semanas con una dosis inicial de 100 U o si el alivio sintomático tuvo una duración menor a 6 meses.

7. DISCUSIÓN

La falta de eficacia y la mala adherencia a los tratamientos debido a efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico de primera línea, han sido las razones para buscar nuevas estrategias en el manejo de la VHA, una entidad que compromete a un gran número de pacientes en todo el mundo afectando de forma importante la calidad de vida de quienes la padecen.

En la actualidad, la OnabotulinumtoxinA intravesical como terapia para el manejo de VHA refractaria al tratamiento conservador cobra cada vez más un lugar importante en la terapéutica de estas pacientes.

En esta revisión sistemática se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que comparan OnabotulinumtoxinA con placebo en paciente con VHA idiopática con fracaso previo al tratamiento farmacológico.

Los resultados de los estudios analizados demuestran que el tratamiento con OnabotulinumtoxinA proporciona mejoras estadísticamente significativas en relación al placebo con respecto al número de episodios diarios de incontinencia de orina, así como también en los episodios diarios de urgencia miccional, frecuencia miccional y nocturia.

Se observaron mejoras en las puntuaciones de los síntomas y la calidad de vida, en alrededor del 60% - 65% de los pacientes.

Con respecto a la dosis a utilizar, OnabotulinumtoxinA 100 U demostró ser una dosis adecuada para el inicio de tratamiento con un buen perfil de seguridad, ya que dosis superior a 150 U no demostraron beneficios estadísticamente significativos en relación a la eficacia, pero sí demostraron mayores tasas de eventos adversos como son el aumento del volumen residual post miccional (PVR) y la cateterización limpia intermitente (CIC).

A pesar de que más pacientes tratados con OnabotulinumtoxinA experimentaron volúmenes urinarios de PVR> 100 ml en comparación con los pacientes tratados con placebo, según la series analizadas sólo alrededor de un 6,9% tuvo una elevación que requirió el inicio de CIC.

Los resultados también sugieren que los pacientes que no necesitan iniciar CIC después de un primer tratamiento con OnabotulinumtoxinA tienen menos probabilidades de necesitar CIC en ciclos posteriores.

Es muy importante informar y asesorar a las pacientes que estén considerando el tratamiento con OnabotulinumtoxinA sobre la posible necesidad de realizar un autocateterismo (o que un cuidador realice el cateterismo) y deben estar dispuestos a aceptar esta posibilidad.

La infección del tracto urinario no complicada fue el efecto adverso descrito con mayor frecuencia en el tratamiento con OnabotulinumtoxinA en relación al placebo, pudiendo observarse en aproximadamente un 13-20% según las distintas series.

Con respecto a la duración media global del efecto del tratamiento con OnabotulinumtoxinA 100 U fue de 7,6 meses, con casi un 30% que supera los 12 meses de eficacia, lo que podría resultar en forma anual en uno o dos tratamientos al año.

Los datos a corto y mediano plazo son muy sólidos para la OnabotulinumtoxinA 100 U como tratamiento seguro y eficaz en comparación con el placebo en todos los estudios analizados a la semana 12 de tratamiento.

En relación a los estudios a largo plazo, un estudio de extensión de 3 años y medio demostró una buena tolerabilidad de el tratamiento con OnabotulinumtoxinA 100 U, no observándose cambios clínicamente significativos en el perfil de eventos adversos ni aumento en la tasa de los mismos durante los tratamientos repetidos con la toxina, destacando que en este estudio las tasas de abandono por eventos adversos relacionados al tratamiento fueron realmente bajas, aprox del 5-6%.

Esto se contrarresta con la literatura publicada en un estudio anterior sobre resultados a largo plazo del uso de toxina botulínica intravesical para el tratamiento de la VHA, en los que se evidenciaban importantes dificultades con la adherencia al mismo. Las principales razones de abandono del tratamiento en dicho caso no se asociaron con pérdida de eficacia sino más bien fueron dificultades de tolerabilidad, principalmente infecciones del tracto urinario y la necesidad de cateterización intermitente,

Es fundamental resaltar que algunas características técnicas pueden haber sesgado los resultados de dicho estudio, destacando la falta de profilaxis antibiótica de forma rutinaria en las pacientes durante el procedimiento y las altas dosis utilizadas en los primeros años del estudio, de hasta 300 U de OnabotulinumtoxinA, que como hemos podido analizar existe suficiente evidencia de la relación dosis dependiente entre aumento de PVR y necesidad de CIC.

Además la indicación de CIC se realizó en pacientes con un residuo postmiccional de 150 mL, por lo que muchos pacientes comenzó innecesariamente CIC a volúmenes menores de los actualmente descritos, aumentando la incidencia de problemas de tolerabilidad y tasa de interrupción en el presente estudio.

Sería importante contar en el futuro con más estudios a largo plazo de características similares al estudio de extensión de 3 años y medio, con las dosis recomendada de OnabotulinumtoxinA 100 U y condiciones necesarias, para recopilar suficiente evidencia y poder realizar los análisis correspondientes de eficacia y perfil de seguridad en periodos más prolongados de tratamiento.

8. CONCLUSIÓN

La VHA es una entidad frecuente en la población femenina a nivel mundial, y supone una enorme carga para el sistema de salud, la sociedad y la calidad de vida de las pacientes que la padecen.

Existe un porcentaje no menor de pacientes que se consideran refractarias al tratamiento médico conservador, ya sea por falta de resultados, presencia de efectos adversos o contraindicación para el mismo, y es por esto la importancia de otras alternativas terapéuticas que permitan un manejo adecuado de dichas pacientes.

Se puede concluir que la toxina botulínica como tratamiento para aquellas pacientes portadoras de VHA refractaria al tratamiento médico conservador ha demostrado ser una buena alternativa terapéutica con buena eficacia y buen perfil de seguridad a corto y mediano plazo, siendo la OnabotulinumtoxinA 100 U, la dosis adecuada para equilibrar riesgos y beneficios del tratamiento.

Bibliografía

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):4–20

2. W.F. Stewart, J.B. Van Rooyen, G.W. Cundiff P. Abrams, A.R. Herzog, R. Corey T.L. Hunt, A.J. Wein Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World Journal Urol (2003) 20: 327–336

3. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts R.G, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU International (2001), 87, 760-6

4. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. European Urology 50 (2006) 1306–15.

5. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. Urology 1997; 50: 57–67.

6. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/ urodynamic evaluation of its natural evolution. J Urol 1997;157:1814–1822

7. Sui G, Fry CH, Malone-Lee J, Wu C. Aberrant Ca2+ oscillations in smooth muscle cells from overactive human bladders. Cell Calcium 2009; 45: 456–64

8. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? Urology 2004; 64(Suppl 1): 7–11.

9. Leron E, Weintrauba AY, Mastrolia SA, Schwarzmana P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. Curr Urol 2017;11:117–125

10. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. Urology. 1997;50(6A Suppl):36-52.

11. Uren AD, Cotterill N , Harding C, Hillary C, Chapple C, Klaver M, et al. Qualitative Exploration of the Patient Experience of Underactive Bladder. Eur Urol.2017; 72(3):402-7.

12. Petros PE, Ulmsten U. An Integral Theory of Female Urinary Incontinence. Acta Scand O&G 1990;Suppl 153, 69:1-79.

13. De Boer TA, Salvatore S, Cardozo L, Chapple C, Kelleher C. Pelvic Organ Prolapse and Overactive Bladder. Neurourol Urodyn 2010; 29 (1): 30-9

14. Gandhi J, Chen A, Dagur G,;et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):704-711

15. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012

16. Christofi N, Hextall A. An evidence-based approach to lifestyle interventions in urogynaecology. Menopause International 2007; 13: 154–158

17. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. J Urol 2005;174, 190 –195

18. Riikka M. Ta¨htinen, MD, Anssi Auvinen, MD, PhD, Rufus Cartwright, MRCOG, MA, Theodore M. Johnson 2nd, MD, MPH, Teuvo L. J. Tammela, MD, PhD, and Kari A. O. Tikkinen. Smoking and Bladder Symptoms in Women. Obstet Gynecol 2011;118(3):643-8

19. Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: Does it Affect your Bladder?. British Journal of Urology (1990), 66,613-614

20. Newman DK, Wein AJ. Office-Based Behavioral Therapy for Management of Incontinence and Other Pelvic Disorders. Urol Clin N Am 40 (2013) 613–635

21. Avery K, Donovan J,Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: A Brief and Robust Measure for Evaluating the Symptoms and Impact of Urinary Incontinence. Neurourol Urodyn. 2004; 23 (4):322-30

22. Barber MD, Visco AG, Wyman JF, Fantl JA, Bump RC. Sexual Function in Women With Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse. Obstet Gynecol. 2002; 99 (2): 281-9.

23. Schfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A,et al. Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, Filling Cystometry, and Pressure-Flow Studies. Neurourol Urodyn. 2002; 21(3): 261-74

24. NICE Guidance - Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management : © NICE 2021. BJU Int. 2019; 123 (5): 777-803

25. J. O. Dollya, K. R. Aokib. The structure and mode of action of different botulinum toxins. European Journal of Neurology 2006, 13 (Suppl. 4): 1–9

26. Cox L, Cameron AP, OnabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder. Research and Reports in Urology 2014:6 79–89

27. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and

Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. J Urol. 2017;197 (2S): S216-S23

28. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U Significantly Improves All Idiopathic Overactive Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Eur. Urol. 64, (2013): 249-256

29. Lee WC, Chuang YC. Mechanism of action of onabotulinumtoxinA on lower urinary tract dysfunction. Tzu Chi Medical Journal 26 (2014) 1-4

30. Highlights of Prescribing Information. BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use Initial U.S. Approval: 1989 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103000s5307lbl.pdf

31. Recomendaciones para el uso de Onabotulinumtoxin en Vejiga Hiperactiva. Asociación Española de Urología. © 2013 Allergan, S.A. www.allergan.es

32. Diagnóstico y Tratamiento de Vejiga Hiperactiva (No Neurogénica) en Adultos: Guía AUA/SUFU. © 2019 American Urological Association Education and Research, Inc.®

33. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for Idiopathic Overactive Bladder: A double-dlind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. J. Urol. 2010;184(6): 2416-22.

34. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, Sussman D, Radomski S, Sand P, et al. Durable Efficacy and Safety of Long-term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5 Year Study. The Journal of Urology® (2016)

35. Mohee A, Khan A, Harrisand N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). BJU International © 2012 BJU International.

36. Cui Y, Zhou X, Zong H, Yan H, Zhang Y. The Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Treating Idiopathic OAB: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urology (2016)