



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES
MERIDA-VENEZUELA

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
CÁTEDRA-SERVICIO DE UROLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO
A (BOTOX™) APLICADA INTRAVESICALMENTE EN PACIENTES
CON VEJIGA HIPERACTIVA IDIOPÁTICA, EN LA POLICLINICA
SANTA FE DURANTE EL PERÍODO 2015 – 2017**

www.bdigital.ula.ve

Tesis para optar al título de Especialista en Urología

**Autor: Dra. Alirángel Quintero
Tutor: Dr. Fernando J. Giordano
Asesor: Dra. Ingrid Tortolero**

Mérida, 2019

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
CÁTEDRA-SERVICIO DE UROLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (BOTOX™)
APLICADA INTRAVESICALMENTE EN PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA
IDIOPÁTICA, EN LA POLICLINICA SANTA FE DURANTE EL PERÍODO 2015 –
2017**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Dra. Alirángel Quintero

Tutor:Dr. Fernando J. Giordano

Asesor:Dra. Ingrid Tortolero

Mérida 2019

C.C.Reconocimiento

**EVALUACION DE LA EFICACIA DE LA TERAPIA CON TOXINA
BOTULÍNICA TIPO A (BOTOX™) INTRAVESICAL EN PACIENTES CON
VEJIGA HIPERACTIVA IDIOPÁTICA, EN LA POLICLINICA SANTA FE
DURANTE EL PERÍODO 2015 – 2017**

Trabajo especial de grado presentado por LA Dra. Alirángel Quintero, CI: 10.543.728
ante el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, como
credencial de mérito para la obtención del grado de Especialista en Urología

AUTOR: Dra. Alirángel Quintero

Médico Cirujano. Cirujano Uróloga

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A.)

TUTOR: Dr. Fernando J. Giordano

Médico Especialista en Urología

Adjunto del Servicio –Cátedra de Urología

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A.)

Profesor Asociado de la Universidad de Los Andes

www.bdigital.ula.ve

Asesor

Metodológico: Profesora Ingrid Tortolero

Profesora Titular de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis

Msc en Ciencias Médicas Fundamentales, Mención

Andrología, ULA

Doctorado en Farmacia otorgado por la Universidad

Complutense de Madrid-España

RESÚMEN

EVALUACION DE LA EFICACIA DE LA TERAPIA CON TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (BOTOX™) INTRAVESICAL EN PACIENTES CON VEJIGA HIPERACTIVA IDIOPÁTICA, EN LA POLICLINICA SANTA FE DURANTE EL PERÍODO 2015 – 2017

Autor: Dra. Alirángel Quintero. **Tutor:** Dr. Fernando Giordano.

De acuerdo con la *International Continence Society* (ICS) de 2002, la vejiga hiperactiva (VHA) se define como un síndrome caracterizado por urgencia miccional asociada a frecuencia y nocturia con o sin incontinencia por urgencia. Existen tratamientos farmacológicos para este padecimiento sin embargo casos refractarios y aquellos que tengan contraindicación de los tratamientos de primera línea, deben ser resueltos mediante otras alternativas. **Métodos:** El presente estudio consistió en un ensayo clínico no controlado, el cual se define como un estudio prospectivo, longitudinal, en el que se incluyó a 24 mujeres entre 23 a 77 años, con diagnóstico de VHA refractaria a tratamiento farmacológico ya las que se aplicó vía cistoscópica de 200 UI de toxina botulínica tipo A (TXB-A) en el detrusor. Todas presentaban síntomas clínicos y urodinámicos de moderados a severos de VHA con importante afectación en su calidad de vida. Se les realizaron el cuestionario OAB-V8 y fueron evaluadas previamente al tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses posteriores a la aplicación mediante historia clínica, diario miccional, urodinámica y evaluación con los cuestionarios de vejiga hiperactiva y calidad de vida (Potenziani-QOLHV-26, 2005). El análisis estadístico: pruebas de correlación de las variables y fueron estadísticamente significativas. **Resultados:** Las 24 pacientes la mayoría estuvo comprendida entre las edades de 59-67 años (33,33%), donde 20 pacientes presentaron mejoría clínica y urodinámica, hasta el término del estudio. En cuanto a la sintomatología no hubo diferencias significativas para la frecuencia miccional diurna, tanto en la frecuencia miccional nocturna, urgencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia y de esfuerzo, se observó diferencias significativas entre el antes y después de la aplicación de la TXB-A. En el cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida hubo mejoría significativas en la calidad de vida después de la aplicación; en los parámetros urodinámicos como primer deseo miccional, capacidad cistométrica máxima, presión del detrusor al flujo máximo, residuo postmiccional y presencia de contracciones no inhibidas mejoraron al cabo de los 6 meses de la aplicación y para los 12 meses no se observó diferencia significativa. **Conclusiones:** El manejo médico con TXB-A (200 UI), constituye un tratamiento efectivo para el manejo de VHA refractaria a fármacos. No se presentaron reacciones secundarias relevantes. Sin embargo, todavía no se ha demostrado la dosis ni el tiempo óptimo de TXB-A que demuestre su mayor eficacia y seguridad, por lo que se considera necesaria la realización de estudios posteriores.

Palabras clave: Toxina botulínica, vejiga hiperactiva.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A (BOTOX™) APPLIED INTRAVESICAL IDIOPATHIC PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER, IN POLICLINICA SANTA FE. DURING THE PERIOD 2015 – 2017

Author: Dra. Alirángel Quintero. **Tutorial:** Dr. Fernando Giordano.

According to the International Continence Society (ICS) 2002, overactive bladder (OAB) is defined as a syndrome characterized by urinary urgency associated with frequency and nocturia with or without urge incontinence. There are drug treatments for this disease but refractory cases and those with contraindication to first-line treatments should be resolved through other alternatives. **Methods:** This study was an uncontrolled clinical trial, which is defined as a prospective, longitudinal, which included 24 women aged 23 to 77 years, diagnosed with OAB refractory to drug therapy and those who applied via cystoscopy of 200 IU of botulinum toxin type A (BTX-A) in the detrusor. All clinical symptoms and urodynamic had moderate to severe OAB with significant impairment in their quality of life. They made the OAB-V8 questionnaire and were assessed before treatment and at 3, 6 and 12 months after the application by history, voiding diary, urodynamics and evaluation of overactive bladder questionnaires and quality of life (Potenziani-QOLHV - 26.2005). Statistical analysis: evidence of correlation of the variables were statistically significant. **Results:** In 24 patients the majority were between the ages of 59-67 years (33.33%), where 20 patients showed clinical improvement and urodynamic until the end of the study. As the symptoms did not differ significantly for daytime urinary frequency, urinary frequency methane in the night, urinary urgency, urge incontinence and stress, we observed significant differences between before and after application of BTX-A. The overactive bladder questionnaire and quality of life was significant improvement in the quality of life after the application, in the urodynamic parameters as the first desire to void, maximum cystometric capacity, detrusor pressure the peak flow, residual urine and presence of contractions inhibited improved after 6 months of implementation and for the 12 months no significant difference was observed. **Conclusions:** The medical management with BTX-A (200 IU), is an effective treatment for the management of OAB refractory to drugs. There were no significant side effects. However, has not yet been demonstrated dose or the optimal time of TXB-A to demonstrate their efficiency and security, which is considered necessary to conduct further studies.

Keywords: Botulinum toxin, overactive bladder.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
PROBLEMA.....	10
HIPOTESIS.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	¡Error! Marcador no definido.
MARCO TEÓRICO.....	¡Error! Marcador no definido.
Definición y Prevalencia	¡Error! Marcador no definido.
Factores de Riesgos	¡Error! Marcador no definido.
Entidades Asociadas a la VHA.....	¡Error! Marcador no definido.
Impacto Económico.....	¡Error! Marcador no definido.
Datos Clínicos	¡Error! Marcador no definido.
Morbilidad.....	17
Pruebas Diagnósticas Complementarias.....	17
Estudio Urodinámico	17
Calidad de Vida en VHA	18
Medidas Higiénico-Dietéticas	19
Tratamiento Farmacológico.....	20
Cloruro de Trosipio	21
Cloruro de Oxibutinina.....	22
Tolterodina	23
Dirafenacina.....	23
Solifenacina.....	24
Hidrocloruro de Propiverina	24

Administración Local de Otros Fármacos.....	24
Promesa de agonista del Adrenorreceptor B-3.....	25
Estimulación del Nervio Sacro (ENS) en la VHA.....	25
Toxina Botulínica Tipo A.....	26
Mecanismo de Acción de La Toxina Botulínica.....	26
Efectos Colinérgicos Eferentes.....	27
Efectos Colinérgicos Aferentes.....	27
Cuestionarios de Validación Diagnósticas.....	27
OAB-V8™, Cuestionario de Evaluación de la VHA.....	28
Incontinencia Urinaria y Calidad de Vida (POTENZIANI, QOL-HV-26).....	28
MATERIALES Y METODOS.....	31
Tipo de Investigación.....	31
Población y Muestra.....	31
Diseño de la Investigación y Procedimiento.....	32
Metodología Utilizada para la Aplicación de la TXB-A.....	33
Materiales.....	33
Técnica Quirúrgica.....	34
Seguimiento.....	35
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	37
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48
ANEXOS.....	55
Cuadro nº 1 Razones de los Pacientes para Buscar Tratamiento.....	56
Algoritmo 1.....	57
Algoritmo 2.....	58
VHA-V8.....	59
Potenziani QOL-HV 26.....	60
Diario Miccional.....	63

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Continencia (SIC), la vejiga hiperactiva (VHA) se define como un síndrome clínico caracterizado por urgencia con o sin incontinencia de urgencia, usualmente acompañado con frecuencia urinaria durante el día y nocturia^{1,2}. El término, desarrollado por la Sociedad Internacional de Continencia, es sugestivo de la hiperactividad del detrusor subyacente, pero puede estar relacionado con otras formas de disfunción uretrovesical. El término en su sentido estricto, se refiere a VHA idiopática, una enfermedad que se produce en ausencia de otras condiciones que pueden causar o imitar los síntomas. La VHA es una condición crónica que tiene un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud y pueden requerir tratamiento de por vida^{1,2}.

Las estimaciones de la prevalencia de la VHA dan resultados diferentes en distintas partes del mundo. Milsom y cols.³ hallaron una prevalencia global de la VHA del 16,6% en 16.776 sujetos de 6 países europeos. En una población española evaluada por Castro y cols.⁴ la prevalencia de VHA fue del 21,5%, un resultado similar al obtenido en el estudio de Milsom. En Estados Unidos⁵ y Canadá⁶ se han calculado prevalencias del 26,5 y del 14,8%, para mujeres y hombres respectivamente. En Asia^{7,8} la investigación sobre la VHA ha encontrado tasas de prevalencia de entre el 14 y el 29,9%.

En la región latinoamericana, en Argentina⁹ se ha publicado una estimación de la prevalencia de la VHA del 23,4% y en Brasil se ha comunicado la prevalencia de la VHA de 18,9% en la población joven¹⁰. La prevalencia global de la VHA en Venezuela es del 21%, en donde el 25,6% en mujeres y 13,7% en los varones¹¹.

La mayor encuesta basada en la población para valorar las tasas de prevalencia de la VHA, siguiendo los criterios de la ICS de 2002, se informó en el estudio

EPIC¹². Sus autores evaluaron a 19.165 personas de 5 países y hallaron una prevalencia global de la VHA del 11,8%.

La prevalencia de VHA es menor en hombres que en mujeres, y aumenta con la edad en ambos sexos, representando hasta un 70% de todos los tipos de incontinencia urinaria (IU) en la mujer mayor de 60 años, teniendo la incontinencia urinaria una prevalencia mayor que otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la depresión o la diabetes mellitus¹³.

A pesar de la alta prevalencia, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes son evaluados y tratados. Una variedad de factores, tanto médicos como relacionados con el paciente puede afectar a esta en cuanto a su diagnóstico y tratamiento³.

La urgencia es el síntoma central de la VHA, sólo un 33% presenta incontinencia denominada vejiga hiperactiva húmeda y un 66% vejiga hiperactiva seca^{4,5}.

La VHA tiene un impacto multidimensional negativo en la calidad de vida del paciente: Modifica su actividad física, limitándola o anulándola por completo. En cuando a la esfera sexual, evita toda relación íntima. En lo ocupacional, habrá ausentismo laboral o disminución en su productividad. En el hogar el paciente se verá forzado a usar ropa íntima especial, hará uso de pañales, de ropa de cama especial para los eventos incontinentes urinarios, y colocará protector de colchón o colchones especiales para la orina. El impacto psicológico implica sensación de culpa, depresión, pérdida de la autoestima, miedo a sentirse una carga, de perder el control de su vejiga urinaria y el temor constante a oler a orina. En cuanto a la actividad social padecerá, sin duda, reducción del roce social y limitación de viajes y actividades recreativas. Recurrirá al llamado mapeo vesical (ir a sitios o lugares donde existan sanitarios disponibles y de fácil acceso)^{14,15}.

Sin embargo, el impacto se extiende mucho más allá de la calidad de vida (QOL). Los individuos con VHA están en mayor riesgo de infecciones del tracto urinario,

puede haber alterado el sueño, tienen un mayor riesgo para la depresión¹⁶ y en aquellos asociados con la incontinencia urinaria, una mayor probabilidad de dermatitis perineal. Las mujeres mayores con VHA e incontinencia urinaria están en mayor riesgo de caídas y fracturas entre el 26 y 34% respectivamente^{17,18}.

La fisiopatología de la VHA, se han descrito varias teorías o mecanismos entre los cuales podemos citar, el aumento de la actividad miogénica del músculo liso del detrusor, el papel del urotelio y las vías aferentes vesicales, alteraciones uroteliales de la vejiga hiperactiva y el papel de la acetilcolina no-neuronal y los receptores muscarínicos¹⁹.

En cuanto al aumento de la actividad miogénica del musculo detrusor, este es un mecanismo importante inductor de VHA y la hiperactividad del detrusor, que parece ser más aplicable a los pacientes con obstrucción de salida vesical. La obstrucción de salida vesical parcial aumenta la presión intravesical e induce la hipertrofia y denervación parcial del músculo liso de la vejiga, dando lugar a diversos cambios funcionales en el detrusor. Estos cambios incluyen la hipersensibilidad, denervación de receptores colinérgicos (muscarínicos)⁶, el aumento de respuestas contráctiles mediada por receptor purinérgico como P2X₁^{20,21}, y los cambios en la comunicación de célula a célula en el músculo del detrusor; debido a la sobre regulación de las proteínas de unión de brecha como la conexina 43^{22,23}. Por lo tanto, el aumento de la contractilidad muscular mediada por el receptor y la interacción entre las células del músculo liso puede resultar en la contracción coordinada miogénica de toda la vejiga y la hiperactividad del detrusor.

Se ha sugerido que las contracciones locales que se producen en algún lugar del detrusor se extenderán a lo largo de la pared de la vejiga, lo que resulta en la contracción coordinada miogénica de toda la vejiga. Estas contracciones locales en la pared de la vejiga se ha demostrado que generan la descarga aferente²⁴. Recientemente, la actividad vesical localizada fue evaluada por el método de

detección micromovimiento, lo que demuestra que las mujeres con mayor sensibilidad vesical en cistomanometría de llenado presentaron un número significativamente más alto de actividad localizada que el grupo control²⁵. Esta observación sugiere que la deformación localizada de la pared vesical simula la actividad aferente, lo que precipitaría una sensación de urgencia y la hiperactividad del detrusor.

Además, otra población de células en la vejiga, conocidas como células intersticiales, se ha propuesto para un papel de marcapasos en la actividad espontánea de la vejiga^{26,27}. Debido a que se ha informado que el número de células intersticiales se incrementa en un modelo de cobayos con obstrucción de salida vesical²⁸ y que inhibidores de la tirosina quinasa que inhiben la actividad de las células intersticiales producen disminución de la amplitud de las contracciones espontáneas en el cobayo y las células de la vejiga humana^{29,30}, las células intersticiales también pueden estar implicados en la aparición de la hiperactividad del detrusor, debido a una mayor actividad autónoma del músculo detrusor.

El urotelio y la vías aferentes vesicales; el urotelio vesical tiene otras funciones más que ser una barrera. Hay una creciente evidencia de que las células uroteliales desempeñan un papel importante en la modulación de la actividad de la vejiga, respondiendo a agentes químicos locales y los estímulos mecánicos y luego el envío de señales químicas a los nervios aferentes vesicales. Se ha demostrado que las células uroteliales expresan diferentes "moléculas de sensor", tales como los receptores de la bradiquinina, de neurotrofinas, purinas (P2X y P2Y), norepinefrina (NE) (α y β), acetilcolina (nicotínicos y muscarínicos), de canales epiteliales de Na^+ (ENaC), y un número de canales de receptor potencial transitorio (PRT). Estas "moléculas de sensor" responden a estímulos mecánicos, así como los estímulos químicos y de productos químicos de liberación como el ATP, prostaglandinas (PG), el factor de crecimiento nervioso (NGF), acetilcolina y óxido nítrico (NO). Estos agentes son conocidos por tener acciones excitadoras o inhibitoras en los nervios aferentes, que se encuentran cerca o en el urotelio¹⁹.

La plasticidad neuronal de las vías aferentes vesicales es también uno de los mecanismos de VHA. La disfunción urotelial pueden aumentar la cantidad de sustancias uroteliales liberadas que a su vez, puede conducir a los cambios en las propiedades de las vías aferentes de la vejiga, lo que resulta en un aumento de síntomas de VHA. En particular, las fibras C aferentes de la vejiga pueden ser críticas para la generación de los síntomas en estados patológicos como la VHA, porque estas fibras demuestran la plasticidad notable: Después de injuria neurológica o posiblemente inflamatoria, las fibras C aferentes son convertidas en la ruta predominante para llevar los impulsos que participan en el reflejo de micción hacia el tracto espinal ^{31,32}.

Alteraciones uroteliales de la vejiga hiperactiva como, alteraciones específicas en función de urotelio y su ultraestructura se han demostrado en la VHA. La expresión de los mecano-sensibles ENaC se incrementa significativamente en humanos con obstrucción de salida vesical en comparación con los controles sin obstrucción y se correlaciona significativamente con puntuaciones de los síntomas de almacenamiento³³. Es posible que el aumento de expresión de los canales mecano-sensibles, tales como ENaC en el urotelio aumente la liberación de sustancias durante la distensión vesical. Los sitios de liberación de acetilcolina en humanos, aumentan urotelial y suburotelialmente con la edad, así como durante la distensión de la vejiga, y representa un sistema alternativo colinérgico funcional no neuronal³⁴.

Los niveles de PG, que se sintetizan localmente en el músculo y la mucosa de la vejiga, y los niveles de NGF se aumentan en pacientes con vejiga hiperactiva en comparación con los controles y en pacientes sintomáticos, los niveles de PGE 2 se correlacionaron positivamente con el comportamiento de la micción y la capacidad cistométrica máxima ^{35,36}.

En general, la sobre regulación de la función urotelial y la mayor liberación de

mediadores químicos y diversos neurotransmisores conocidos pueden influir en la actividad del nervio aferente para generar síntomas de VHA, aunque el mecanismo exacto por el cual estos procesos interactúan con los tejidos neuronales para alcanzar la transducción de señales queda por aclarar¹⁹.

El papel de la acetilcolina no-neuronal y los receptores muscarínicos, se ha demostrado que el aumento en la liberación de acetilcolina no neuronales es significativamente mayor en las fibras de la vejiga humana con urotelio intacto, en comparación con aquellas sin urotelio³⁴. El estudio también se relacionó con la edad del donante de tejido de la vejiga. Además, la liberación de acetilcolina no neuronales fue aumentando gradualmente de acuerdo a la elevación de la tensión de reposo por el estiramiento de las fibras de la vejiga con urotelio, y las emisiones se incrementaron con la edad. Se supone que la elevación de la tensión de reposo de las fibras de la vejiga es una condición similar a la distensión de la pared de la vejiga en la fase de almacenamiento del ciclo miccional. Por lo tanto, cabe suponer que durante la fase de almacenamiento, existe una estimulación continua del tono del detrusor por la acetilcolina liberada de las fuentes no neuronales, posiblemente en el urotelio¹⁹.

Aunque el mecanismo exacto de acción de la acetilcolina no neuronales para el funcionamiento de la vejiga no se ha dilucidado, el mecanismo de los receptores muscarínicos mediada por neuronas aferentes, miofibroblastos, y urotelio podría estar relacionado.

Dentro de los objetivos de la acetilcolina no-neuronales del urotelio, se podría esperar la mejora de la actividad miogénica contráctil del detrusor mediada por los receptores muscarínicos, que se ha propuesto ser mayor en pacientes con hiperactividad del detrusor. El aumento de la actividad miogénica, a su vez, el aumento de la actividad aferentes contribuye a mejorar los síntomas de VHA. En la actualidad, no hay evidencia demostrada que estos receptores se encuentran presentes en los terminales de las vías aferentes que llegan a la vejiga. Un

informe reciente³⁷ también demostró una alta densidad de receptores muscarínicos M2 en la mucosa de la vejiga humana. Por otra parte, Mukerji y cols.³⁸, demostró por tinción inmunorreactivas, receptores M2 y M3 presentes en el detrusor en humanos, células similares a miofibroblastos, haz de fibras nerviosas y ganglio de la raíz dorsal de las neuronas sensoriales pequeñas y medianas en el suburotelio. Estos receptores muscarínicos pueden ser blancos de la ACh no neuronales del urotelio.

En vista que los receptores muscarínicos son los que más intervienen en la contracción normal y alterada del musculo detrusor, el tratamiento más común para la VHA es antimuscarínicos. Se ha informado que los fármacos antimuscarínicos actúan principalmente durante la fase de almacenamiento, aumentando la capacidad vesical y disminuyendo la urgencia, mientras que normalmente no hay actividad en los nervios parasimpáticos durante la fase de almacenamiento³⁹. Sin embargo, si hay un aumento de la liberación de ACh no neuronal durante el almacenamiento, que se propone ser un factor que contribuye a la VHA, es posible que los fármacos antimuscarínicos tengan algunos efectos inhibitorios sobre los receptores muscarínicos activados por esta. Además, se especula que la acetilcolina no neuronal puede estimular los receptores muscarínicos en la mucosa y provocan la liberación de los ATP no neuronal en la vejiga humana. Uno de los mecanismos de acción de los fármacos antimuscarínicos puede ser el efecto inhibitor sobre los receptores muscarínicos de la mucosa, lo que resulta en la inhibición de la liberación de ATP no neuronal. Por lo tanto, estos datos pueden proporcionar información útil sobre el mecanismo de acción de los fármacos antimuscarínicos durante la fase de almacenamiento¹⁹.

El diagnóstico de VHA es clínico sin estudios especiales. Los estudios urodinámicos están indicados en los casos complicados, los cuales deben referirse al médico especialista para el diagnóstico y tratamiento adecuado.

La validación de los cuestionarios se realiza mediante una metodología científica muy rigurosa y se recomienda su uso para el diagnóstico clínico de VHA. Es una necesidad imperiosa realizar nuestro propio cuestionario de calidad de vida en hiperactividad vesical, con preguntas que sean más comprensibles y fáciles de responder, adaptadas a la idiosincrasia lingüística del venezolano⁴⁰.

Los antimuscarínicos siguen siendo la primera línea de tratamiento de la hiperactividad vesical⁴¹. Sin embargo estas medicaciones tienen efectos secundarios que generan tasas de adherencia de solo el 20% a 6 meses de consumo⁴².

Adicionalmente 1 de cada 4 pacientes no responde al tratamiento anticolinérgico y es ahí cuando terapias de segunda línea entran a tener un papel protagónico. Otros procedimientos como la rizotomía, miomectomía del detrusor, plastia de aumento vesical son procedimientos invasivos con resultados no siempre óptimos.

La estimulación sacra a pesar de no conocer exactamente su mecanismo de acción es una terapia útil sin embargo no está indicada en pacientes con lesiones neurológicas y es un procedimiento costoso que requiere entrenamiento en la técnica y muchas veces no está disponible.

De los fármacos intravesicales los valanoides (capsaicina y resinferactoxina) se han mostrado útiles en el tratamiento de la vejiga hiperactiva de tipo neurogénica, pero muestra una eficacia variable en la VHA no neurogénica⁴³. La toxina botulínica es el veneno biológico más potente el cual fue responsable de una intoxicación por salchichas en finales del siglo XVIII en Alemania⁴⁴. La toxina fue aislada por Van Ermengem en 1897⁴⁵, es producida por la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum* que elabora hasta 7 tipos de toxinas antigénicamente distintas (A, B, C1, D, E, F, G) con un mecanismo de acción y estructura semejantes. La más potente es la toxina botulínica tipo A (TXB-A), siendo la toxina tipo A y B las comercialmente disponibles⁴⁶.

La TXB-A bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas. Tras la inyección, la toxina inicialmente se une rápidamente y con elevada afinidad a receptores específicos de la superficie celular. A continuación, la toxina pasa a través de la membrana plasmática mediante endocitosis mediada por receptores, liberándose en el citosol. Este último paso va unido a una inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina. Los signos clínicos se manifiestan a los 2- 3 días, con un efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección. Normalmente la recuperación se produce a las 12 semanas de la inyección a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con las terminaciones nerviosas. Existen 2 preparados comerciales de la toxina tipo A Botox y Dysport, con diferente actividad biológica, se acepta que aproximadamente 1U de Botox es igual a 3U de Dysport. Se estima que la dosis letal en un sujeto de 60 kilos sería aproximadamente 3,000 U de Botox⁴⁶.

En urología fue usada por primera vez para trastornos funcionales de vejiga en 1988 por Dykstra y Sidi para el tratamiento de disinergia vesico-esfinteriana con buenos resultados. Actualmente se emplea además para el tratamiento de la cistitis intersticial, hipertonía del cuello vesical, hiperplasia benigna de próstata y vejiga hiperactiva⁴⁶.

En el presente estudio se evalúa prospectivamente el efecto de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva no neurogénica o inestabilidad idiopática del detrusor⁴⁶.

PROBLEMA

Los pacientes con VHA presentan aumento de la frecuencia miccional, urgencia miccional y/o incontinencia urinaria que conlleva a un deterioro de la calidad de vida.

HIPOTESIS

Los pacientes con VHA tratados con toxina botulínica tipo A, mejorarían la inestabilidad idiopática del detrusor y por ende la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la toxina botulínica tipo A aplicada intravesicalmente a pacientes con VHA idiopática.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Identificar cuales pacientes pueden tener vejiga hiperactiva mediante el cuestionario OAB-V8.
- 2.- Evaluar la frecuencia miccional diurna antes y después (3 meses, 6 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.
- 3.- Evaluar la frecuencia miccional nocturna antes y después (3 meses, 6 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.
- 4.- Evaluar la urgencia miccional antes y después (3 meses, 6 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

5.- Evaluar la salida involuntaria de orina antes y después (3 meses, 6 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

6.- Evaluar la calidad de vida antes y después (3 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

7.- Evaluar urodinámicamente el volumen al primer deseo miccional, la capacidad cistométrica máxima, contracciones no inhibidas del musculo detrusor, presión del detrusor al flujo máximo, residuo postmiccional antes y después (6 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

JUSTIFICACIÓN

Los procesos neurológicos, infecciosos, estructurales y psicológicos que alteran la actividad normal de la vejiga pueden comprometer la función normal y llegar a ser causa de problemas clínicos comunes en los pacientes, tales como: Disfunción vesical, litiasis renal y vesical, infecciones de vías urinarias entre otras. No se conoce en el estado Mérida la evolución de éstos paciente ni existen estadísticas actualizadas; por lo tanto, la justificación de realizar el presente estudio fue el de ofrecer un mejor modelo de atención médica a todas las pacientes que son atendidas en la Policlínica Santa Fe a la práctica diaria, cuestionarios que incluyan la valoración de la calidad de vida, estado de salud, de incontinencia urinaria, tal como se ha realizado en otras instituciones de países desarrollados. Adicionalmente esto permitirá mejorar la selección de pacientes que requieran este tipo de manejo clínico. Creemos que la introducción de pruebas específicas al realizar diagnóstico de VHA en las pacientes con sospecha de dicha patología, permitirá hacer una mejor selección para que sean sometidas a un procedimiento quirúrgico en caso de fracaso farmacológico con el objeto de restablecer sus parámetros de calidad de vida y urodinámicos.

MARCO TEÓRICO

Definición y Prevalencia

Con base en International Continence Society (ICS) de 2002, la vejiga hiperactiva (VH) se define como un síndrome sugestivo de disfunción del tracto urinario inferior, caracterizado por la urgencia miccional asociada a frecuencia y nocturia con o sin incontinencia por urgencia; siendo llamada también VH húmeda (con incontinencia urinaria de urgencia) y VHA seca (sin incontinencia urinaria de urgencia)^{1,2}. Sin embargo, en la revisión de la ICS en el 2003 se modificó a “cualquier pérdida involuntaria de orina”⁴⁸. En base a esto se redefinió la VHA basándose en los síntomas (específicamente, urgencia) más que en los parámetros urodinámicos. La VHA puede tener dos orígenes, neurógena, o mucho más frecuente, de origen idiopático. En otros términos, se habla de hiperactividad del detrusor cuando en el estudio urodinámico se detectan contracciones involuntarias del detrusor⁴⁷.

Se ha descrito la prevalencia de la incontinencia en las mujeres, la cual varía de 14% al 40.5% (23.5% usando la definición del ICS). La incontinencia urinaria de urgencia y mixta fue responsable de una mediana de 51% de los casos. El 33% de las pacientes con VHA tenía incontinencia urinaria de urgencia. Tanto en Estados

Unidos como en Europa el promedio en la prevalencia de la enfermedad es de 35% en la población de mujeres mayor a 18 años. Paralelamente esta misma prevalencia se incrementa con la edad: a los 45 años 27%, 60 años 27%, 75 años 34%, y a los 80 años 35% ⁴⁷.

La etiología puede ser debida a anormalidades del tracto urinario inferior (infecciones, cuerpos extraños, neoplasias, etc.), neurogénicos (SNC, médula espinal, SNP), sistémicas (insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus), iatrogénicas, psicológicas o por hábitos dietéticos. La micción normal incluye la coordinación de varias estructuras como la corteza cerebral, protuberancia, sistema nervioso periférico, somático, fibras aferentes sensoriales y componentes anatómicos del tracto urinario inferior. Asimismo, neurotransmisores centrales y periféricos como la acetilcolina, dopamina, óxido nítrico, entre otros, juegan un papel importante⁴⁷.

El síndrome de vejiga hiperactiva es una enfermedad frecuente con un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida. La inyección intravesical de toxina botulínica tipo A cada vez se usa con mayor frecuencia como intervención para la vejiga hiperactiva refractaria al manejo farmacológico y en muchas oportunidades como terapia de primera elección, con un grupo considerable de informes de casos y series en la literatura que sugieren efectos beneficiosos⁴⁷⁻⁵¹.

El estudio nacional de evaluación de la vejiga hiperactiva (NationalOveractiveBladderEvaluation, NOBLE), fue realizado para proporcionar una definición de investigación de la VHA válida clínicamente en Estados Unidos. El estudio NOBLE también calculó la prevalencia total de VHA y la carga individual de la enfermedad, e investigó las diferencias entre grupos de VHA (los que son incontinentes y los que están secos). La encuesta incluyó a 5204 adultos mayores de 18 años. Se definió la VHA seca como cuatro o más episodios de urgencia en las cuatro semanas previas, con una frecuencia de más de ocho veces al día o el uso de una o más conductas de afrontamiento para controlar la función vesical. La

VHA húmeda incluyó los mismos criterios que la VHA seca, además de tres o más episodios de incontinencia urinaria en las cuatro semanas previas que no eran, claramente, episodios de incontinencia de esfuerzo. La prevalencia global de VHA fue de 16.9% en las mujeres y de 16.2% en los hombres, aumentando con la edad. Los porcentajes de prevalencia global de VH seca y de VH húmeda en las mujeres fueron del 7.6 y de 9.3% respectivamente⁴⁶.

Factores de Riesgos

Para un mismo grupo de edad, el sexo femenino tiene dos veces más riesgo en desarrollar IU y VHA que el sexo masculino. Factores anatómicos como la longitud uretral, la presencia de la glándula prostática, el tamaño de la musculatura del piso pélvico y de la fascia endopélvica explican algunas de las diferencias en la incidencia de IU entre hombres y mujeres, así como en los niños⁵². Las mujeres tienden a tener más IU de esfuerzo y mixta, aunque la proporción de hombres y mujeres con incontinencia de urgencia es aproximadamente igual⁵³.

Los factores de riesgo de VHA no son suficientemente conocidos y entre otros se han señalado: las enfermedades neurológicas, infecciosas, metabólicas, estrés, tabaquismo, estados peri-menopáusicos y sedentarismo. Evidencias estadísticas de diferentes autores, han señalado que existe una mayor prevalencia de VHA en mujeres de raza blanca, hispánicas y asiáticas, sobre mujeres de raza negra. Se requieren estudios a futuro para establecer la influencia cultural en la incidencia de VHA. Existen factores comunes en ambos sexos como enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesiones medulares y accidentes cerebro-vasculares), diabetes, obesidad, alcoholismo y tabaquismo⁵³.

Entidades Asociadas a la VHA

Existen una serie de entidades clínicas y enfermedades que con frecuencia afectan al aparato genitourinario. Es fundamental que urólogos, ginecólogos, neurólogos y médicos en general conozcan estas condiciones que se superponen a factores etiológicos y manifestaciones clínicas de la VHA. El objetivo es tener los conocimientos de las manifestaciones urológicas de las siguientes condiciones: infección urinaria, menopausia y climaterio, prolapso genital e IU, neoplasias ginecológicas, neoplasias urológicas (cáncer de vejiga), litiasis urinaria, obstrucción urinaria baja, trastornos neurológicos, diabetes mellitus⁵³. Asimismo, tener la información de nuevas drogas para el manejo de la vejiga hiperactiva⁴⁰.

Impacto Económico

Los costos derivados de atención a la VHA en los Estados Unidos en 1995, fueron de 16.4 millones de dólares, repartidos en 12.4 millones en mujeres y cuatro millones en hombres. Esto representa aproximadamente 2% del presupuesto de salud de la población norteamericana. La VHA supera en costos a otras enfermedades como la osteoporosis, el cáncer ginecológico y el de mama entre otras⁵³.

Datos Clínicos

Los métodos básicos disponibles en todos los niveles asistenciales para el correcto diagnóstico de la vejiga hiperactiva son la anamnesis, la exploración física y el diario miccional. Una detallada anamnesis, correctamente enfocada no sólo hacia el tipo de síntomas sino también hacia posibles factores de riesgo, permitirá intuir el tipo de incontinencia y, a partir de ahí, dirigir las pruebas diagnósticas complementarias en ese sentido.

Otro dato que debe recoger la historia clínica, es el número de compresas o protectores utilizados al día por la paciente, como dato de valoración indirecta de

la severidad de la vejiga hiperactiva con IU. Las características miccionales pueden evaluarse a partir de un diario miccional, en el que la paciente anota durante tres a siete días el intervalo y número de micciones al día, el volumen vaciado, los episodios de incontinencia y la causa (es decir, esfuerzo o urgencia). La exploración física debe hacerse con la vejiga llena, con la paciente en posición de litotomía dorsal. Incluye la evaluación de los prolapsos genitales asociados, una exploración neurológica básica de la zona lumbo-sacra para valorar el tono muscular del suelo pelviano y los reflejos bulbo-cavernoso y ano cutáneo^{46,47}.

Morbilidad

En el cuadro n° 1 se enumera las 10 principales razones por las que buscan tratamiento las mujeres con VHA⁴⁶. Si bien las manifestaciones clínicas de la VHA son frecuencia, urgencia, nocturia e incontinencia urinaria, el paciente puede sufrir otras alteraciones como disfunción sexual, depresión, infecciones urinarias, incremento del riesgo de caídas y consecuentemente riesgo de fracturas, pérdida de sueño, miedo, ansiedad, entre otros. Todo obliga al paciente a modificar su actividad laboral y social, con micciones más frecuentes, restricción en consumo de líquidos, realizar actividades cerca de un baño o bien identificar la localización del mismo, vestir ropa oscura o inclusive toallas sanitarias o pañal⁴⁸.

Hay una asociación entre depresión e incontinencia de urgencia en una encuesta que usó un cuestionario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*). Su prevalencia fue de 60% en pacientes con incontinencia de urgencia idiopática, del 42% en pacientes con incontinencia mixta y sólo de 14% en pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo. Sigue sin aclararse hasta qué punto la VHA sola contribuye a los trastornos del sueño, porque muchas personas, en particular las ancianas, refieren trastornos del sueño que no están relacionados con el componente de la nocturia de VHA. Brown y cols., también notaron que, como

estudios precedentes habían demostrado que la incontinencia de urgencia se había asociado con frecuencia/urgencia y nocturia, el síntoma VHA, y no sólo la incontinencia de urgencia, puede aumentar el riesgo de caídas y fracturas en las mujeres ancianas, hasta 26% de riesgo mayor⁴⁷.

Pruebas Diagnósticas Complementarias

Estudio urodinámico

Considerando que lo fundamental en el diagnóstico de VHA en la mujer es identificar aquellas pacientes con VHA e IU, y que el diagnóstico exacto de esto sólo es posible con un método que permita objetivar la presencia de contracciones involuntarias del detrusor en la fase de llenado, se puede resumir que los estudios urodinámicos son imprescindibles en mujeres que consultan por IU/VHA⁴⁰ (Algoritmo 1 y 2).

La urodinámica debe confirmar la VHA y excluir la hipoactividad del detrusor. Debe valorar la acomodación vesical y evaluar el patrón de vaciado y si está alterado, diferenciar una obstrucción vesical de una hipo-contractilidad.

Debe obtener una medida objetiva de la intensidad de la VHA mediante los puntos de presión de fuga o la presión máxima de cierre uretral, estableciendo, si lo hubiera, el diagnóstico de deficiencia esfinteriana intrínseca. Todo lo anterior es determinante en la elección del tratamiento apropiado⁵⁴⁻⁵⁶.

Calidad de Vida en VHA

Hasta un 67% de las mujeres con VHA refieren que sus síntomas afectan a su vida diaria. De los que tenían síntomas, 60% los encontraron lo suficientemente molestos como para consultar a un médico. La frecuencia y la urgencia solas (59%) fueron motivos de consulta casi tan frecuentes como la urgencia (66%). Se considera actualmente que los principales síntomas de la VHA son urgencia,

frecuencia y nocturia. De hecho, se ha observado que la urgencia está relacionada de manera importante con la calidad de vida del paciente. Sólo 27% de los que buscaron asistencia médica estaban tomando medicación para los síntomas en el momento del estudio. En un estudio de Stewart y cols.⁴⁷, se evaluó el impacto de la enfermedad mediante cuestionarios auto-administrados sobre calidad de vida, estado depresivo y calidad del sueño. Tras ajustar por las diferencias de las enfermedades concomitantes y otros factores demográficos, las mujeres que tenían VHA húmeda y seca tuvieron subíndices de calidad de vida clínica y significativamente menores, más síntomas relacionados con la depresión y peor calidad del sueño.

Recientemente se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la VHA sobre la función sexual. En un estudio se usó el Índice de Función Sexual Femenina (*Female Sexual Function Index*[FSFI]) para evaluar la función sexual en 21 mujeres incontinentes pre-menopáusicas. Las puntuaciones medias del FSFI sobre deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor de las mujeres incontinentes se compararon con 18 mujeres sanas continentales casi emparejadas por edad. Con la excepción del dolor, las puntuaciones fueron significativamente menores en las mujeres incontinentes que en las mujeres sanas, lo que indica que la incontinencia urinaria reduce significativamente la función sexual en las mujeres pre-menopáusicas sexualmente activas⁴⁷.

Medidas Higiénico-Dietéticas

Un tratamiento aceptable en las mujeres con sobrepeso, es la disminución del peso. En la actualidad se considera como una medida preventiva eficaz evitar la sobrecarga del suelo pelviano manteniendo un peso adecuado. Existe una asociación demostrada entre el hábito tabáquico y la VHA, quizá debido al aumento de presión abdominal en la fumadora crónica^{40,53}.

Una ingesta hídrica abundante, sobre todo en las horas previas al descanso nocturno, se relaciona con un mayor número de episodios de IU. Limitar esta ingesta a partir de la merienda y reducir el consumo de sustancias excitantes (alcohol, café, té) puede tener efectos beneficiosos sobre el número de escapes, aunque no hay datos concluyentes. Las medidas destinadas a disminuir el estreñimiento, el cambio en el tipo de prendas de ropa a utilizar (cómodo y con aperturas fáciles) o la modificación de aquellos fármacos que alteran la continencia pueden ser también medidas beneficiosas^{40,50,51,53,57}.

Tratamiento Farmacológico

Aunque la fisiopatología de este síndrome sigue siendo incierta, dado que la contracción del músculo detrusor está mediada principalmente por la estimulación que ejerce la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, el bloqueo de los mismos con fármacos antagonistas es la base del manejo farmacológico de este proceso. Existen cinco subtipos distintos de receptores muscarínicos (M1-M5). Los fármacos anticolinérgicos actúan sobre los receptores M3 y ocasionan la relajación del músculo detrusor de la vejiga, junto con el aumento del tono del esfínter interno de la uretra, lo que incrementa la capacidad vesical total. Además, los agentes anti-muscarínicos ejercen una acción local inhibitoria sobre los receptores M2 de la vía aferente vesical, bloquean los síntomas de urgencia vesical durante la fase de llenado de la vejiga y aumentan el volumen de la orina⁴⁹. Estudios de inmuno-precipitación de receptores han identificado la presencia de los subtipos M2 y M3 en el músculo liso detrusor; sin embargo, los subtipos M2 superan en número a los M3 en una proporción de 3:1. A pesar del predominio de los receptores M2, la evidencia sugiere que los receptores M3 son más importantes para la activación directa de la contracción del músculo liso detrusor, mientras que los receptores M2 parecen bloquear la relajación del músculo liso detrusor

mediada por el receptor B-adrenérgico, facilitando así la contracción colinérgica^{49,52}.

Se ha propuesto la selectividad por el receptor muscarínico M3 como el mecanismo por el cual los antimuscarínicos proporcionan eficacia clínica para el tratamiento de la VHA, mientras se reduce al mínimo la incidencia de efectos adversos y las cuestiones de seguridad relacionadas con el bloqueo de otros subtipos de receptor muscarínico. Se sugiere que evitar los receptores M1 y M2 limitaría la incidencia de efectos adversos cognitivos y cardíacos, respectivamente. Sin embargo, los receptores M3 se encuentran en el intestino y en las glándulas salivales, además de la vejiga, por lo que no se reduciría la incidencia de sequedad en la boca y estreñimiento con la selectividad M3^{49,52}.

Todos provocan efectos secundarios cuando se administran a dosis terapéuticas; los de mayor frecuencia son sequedad de boca, visión borrosa y dificultad para la acomodación. Los efectos adversos tienden a ser más pronunciados en pacientes ancianos y son fármacos contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y en obstrucción del tracto urinario inferior, ya que pueden desencadenar una retención urinaria⁴⁹.

Cloruro de Trosipio

Es un anti-muscarínico disponible en Europa desde hace 20 años y recientemente se ha autorizado para su uso en los Estados Unidos⁴⁷. En nuestro medio es conocido comercialmente como Uraplex®. Posee tres propiedades farmacológicas que son distintas de las de otros anti-muscarínicos: 1) derivado de un grupo amonio cuaternario con carga positiva con actividad antiespasmódica; 2) no es metabolizado por el sistema del citocromo P-450 (CYP450) en el hígado, y 3) el 60% del trosipio absorbido es excretado en la orina sin modificar, como el compuesto original farmacológicamente activo^{47-49,52}. Los otros compuestos disponibles actualmente son aminas terciarias metabolizadas por el sistema CYP450 y excretadas sin cambios o como metabolitos activos en pequeñas cantidades. Se indica a dosis de 20 mg cada 12 horas⁴⁹. La clasificación relativa

de los anti-muscarínicos disponibles para el tratamiento de VHA según la lipofilia y la facilidad potencial de cruzar la barrera hemato-encefálica se calcula que es mayor para la darifenacina, en comparación con la oxibutinina y la solifenacina, menor para la tolterodina y menor aún para el trospio⁴⁷. El trospio mejora eficazmente los síntomas clave de la VHA, reducción de los episodios de incontinencia de urgencia (21% de control), las micciones diarias y aumento de volumen de orina vaciada en cada micción cuatro veces^{47-49,52}. En un estudio muestra que solo el 4% de los pacientes tratados presento sequedad de boca⁴⁷. Como amina cuaternaria, el trospio no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, característica que puede ser útil en pacientes ancianos, susceptibles a los efectos anticolinérgicos centrales y que ya pueden estar tomando otros colinérgicos, aumentando así su carga colinérgica total. Tiene afinidad elevada similar para los subtipos M1, M2, M3 (principalmente), M4 y M5⁴⁷.

Cloruro de Oxibutinina

Es un antimuscarínico, amina terciaria que tiene propiedades anticolinérgicas, miorrelajantes en músculo liso y anestésico local (por parecerse a aminas como la lidocaína), con cierta selectividad relativa en receptores M3 y M1, respecto a otros subtipos^{47-49,52}. Tiene un metabolito activo, la N-desetiloxibutinina, que parece ser el responsable de la sequedad de boca (61%), por su mayor afinidad por los receptores de la parótida que por los de la vejiga⁴⁷. Además, en población mayor a 65 años, puede producir deterioro de la función cognitiva, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no se aconseja usarlo en esta población^{49,52}. Su eficacia en la reducción de la frecuencia miccional y de la incontinencia urinaria de urgencia es incuestionable en la literatura médica. Se ha demostrado urodinámicamente que aumenta la capacidad vesical y suaviza, o anula, la hiperactividad del detrusor y retrasa el deseo miccional inicial⁴⁷. Se puede utilizar en niños a partir de los diez años; ofrece flexibilidad por sus numerosas presentaciones que incluyen formas de liberación inmediata y prolongada, con dosis de 5 mg y 10 mg vía oral, con misma eficacia, ya sea 20 mg al día o 5 mg cada ocho horas^{47,49}. Otras vías de administración: con la instilación endovesical,

se evitan los efectos sistémicos producidos por su metabolito activo. Saito y cols., publicaron un estudio de seis pacientes con VHA neurógena con el uso de una presentación intravesical modificada (cloruro de oxibutinina con hidroxipropilcelulosa) refractarios a tratamiento oral; revelando por cistometrografía un aumento de la capacidad vesical. Se está desarrollando un sistema de liberación lenta intravesical, que se coloca y retira por medio de cistoscopia y que libera la oxibutinina a lo largo de un mes⁴⁹. La vía transdérmica mantiene la misma eficacia que la vía oral, parches en presentaciones de 1.3, 2.6 y 3.9 mg, que se aplican cada tres o cuatro días. Cuenta con una baja incidencia de efectos adversos (como la sequedad de boca); sin embargo, las reacciones locales en el sitio de aplicación fueron leves, por lo general, y consistían en prurito y eritema⁴⁷. Un estudio polaco evaluó la vía transrectal con 5 mg de cloruro de oxibutinina cada 12 horas; 25% de los pacientes refirieron mejoría de los síntomas de VHA y solo el 13% refirió sequedad bucal de intensidad leve⁴⁷. La oxibutinina es el anticolinérgico mejor estudiado para la hiperactividad del detrusor, desde la década de 1960. Con más preparados en el mercado y mayor flexibilidad posológica que cualquier otro anticolinérgico, la oxibutinina sigue siendo el tratamiento de referencia de primera línea⁴⁷, en nuestro país solo constamos con la presentación vía oral.

Tolterodina

Es una amina terciaria con relativamente poca lipofilia, cruza menos la barrera hematoencefálica. Antagonista competitivo por el receptor muscarínico, sin selectividad por ninguno de los cinco subtipos de receptor muscarínico (M1-M5), pero con mayor selectividad funcional hacia la vejiga que para las glándulas salivales, por ende conlleva una menor incidencia de efectos adversos, siendo la sequedad de boca en 19%, la somnolencia en 3%^{47-49,52}. La tolterodina experimenta un primer paso por el metabolismo hepático inmediato e importante, fundamentalmente por la oxidación mediada por CYP 2D6 y por la N desalquilación mediada por CYP 3A4. Su metabolito 5-hidroximetil (5- HM) es el producto de la vía predominante CYP 2D6, y es farmacológicamente equipotente

con la tolterodina⁴⁷. A dosis de 2 mg cada 12 horas, reduce 60% los episodios de incontinencia, con presentación prolongada de 4 mg al día los episodios de incontinencia se reducen 71%, con un volumen miccional promedio de 21% y 24% mayor al basal⁴⁸. La tolterodina fue desarrollada en respuesta a la necesidad de un antimuscarínico más específico de vejiga, con menos efectos secundarios y pensando en la tolerancia^{47,49,52}.

Darifenacina

Es el primer agente que tiene la mayor acción antagonista selectiva sobre los receptores muscarínicos M3. Esta farmacología distintiva proporciona a este fármaco algunas características clínicas definidas con respecto a los posibles efectos secundarios. A dosis de 7.5 mg y 15 mg al día, ha demostrado su eficacia clínica en los síntomas de urgencia e incontinencia urinaria, reduciendo los episodios en 67% y 72% respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes son la sequedad de boca en 19% a 31% y estreñimiento en el 14%. No se registran efectos adversos cognitivos significativos^{49,52}.

Solifenacina

Es una amina terciaria, antimuscarínico con mayor afinidad para receptores M3 vesicales, cuatro veces mayor que para las glándulas salivales, con inhibición de la movilización de calcio intracelular inducido por carbacol^{47-49,52}. Es el único agente antimuscarínico que ha demostrado tener un impacto positivo en la nocturia⁴⁸. A dosis de 5 mg y 10 mg al día, reduce los episodios de urgencia en 52%. Aumenta la capacidad vesical funcional y reduce la urgencia, la frecuencia y la incontinencia. En cuanto a los efectos adversos, de 7% a 23% refieren sequedad de boca, 3% estreñimiento y, con menor frecuencia, visión borrosa^{47-49,52}.

Hidrocloruro de Propiverina

Agente espasmolítico por acción anticolinérgica y efecto calcioantagonista, ha demostrado mejoría subjetiva en 63% de los pacientes empleando dosis de 15

mg. Un estudio multicéntrico comparó su seguridad, tolerabilidad y eficacia en niños y adolescentes, junto a oxibutinina, observando aumento de la capacidad vesical. Tiene como efectos secundarios sequedad de boca y visión borrosa de un 9% a 17%^{49,52}.

Administración Local de Otros Fármacos

El tratamiento inicial de la VHA se efectúa con anticolinérgicos vía oral, pero tienen con frecuencia efectos secundarios o disminuye su eficacia con el tiempo y los pacientes abandonan el tratamiento. Un enfoque terapéutico viable es la regulación a la baja de los nervios sensitivos, tratándolos con neurotoxinas (valanoides), como la capsaicina o resinferatoxina, y cannabinoides. Actúan a través de la desensibilización de las fibras tipo C aferentes vesicales. La resinferatoxina es un análogo de la capsaicina pero unas 1000 veces más potente. Tras su instilación en la vejiga se consigue una mejoría clínica y urodinámica en la hiperactividad vesical de tipo neurógeno de 53% al 83%⁴⁶. Sin embargo la naturaleza hidrófoba de estas neurotoxinas requiere el uso de etanol como cosolvente y de solución salina como vehículo de instilación en la vejiga. El etanol produce inflamación en diferentes tejidos. Estudios recientes han demostrado la superioridad de los solventes no alcohólicos para los vainiloides, sobre los solventes alcohólicos. También se han utilizado liposomas para tratar de superar la insolubilidad acuosa de los vainiloides⁴⁷.

Promesa de Agonistas del Adrenorreceptor B-3

En el músculo detrusor hay adrenorreceptores beta (BAR), cuya función puede ser mediar en la relajación del detrusor durante el almacenamiento de la orina. Se han identificado tres subtipos, de los cuales se analiza el posible uso de los agonistas B3-AR en el tratamiento de la VHA⁴⁷. Un estudio demostró que estos agonistas aumentan la capacidad vesical, reducen la excitabilidad del músculo detrusor, moderando la actividad aferente vesical, con un bajo riesgo de afectar el vaciamiento vesical⁵³.

Estimulación del Nervio Sacro (ENS) en la VHA

En la supresión de la hiperactividad vesical por ENS pueden estar implicados varios mecanismos reflejos. Las vías aferentes que se proyectan a la médula sacra pueden inhibir los reflejos vesicales por dos mecanismos: 1) inhibición de la transmisión interneuronal sacra, e 2) inhibición directa de las neuronas preganglionares vesicales de la rama eferente del circuito del reflejo de la micción. Esta acción evita la micción involuntaria (refleja) pero no suprime, necesariamente, la micción voluntaria. Los estudios reportan una eficacia de los síntomas de 50% a 70%. Cuando fallan los tratamientos conservadores de la VHA, esta técnica mínimamente invasiva ofrece un tratamiento seguro, fiable y duradero de la disfunción del tracto urinario inferior⁴⁷.

Toxina Botulínica Tipo A

Aislada por primera vez por van Ermengem en 1897, la toxina botulínica (TXB) es la toxina biológica más potente conocida. Hay tres preparados de TXB disponibles comercialmente; dos de ellos son de neurotoxina de tipo A y el tercero es de tipo B. Aunque son producidas por la misma bacteria, *Clostridium botulinum*, tienen dosis y potencia diferentes y, por tanto, no son intercambiables. En 1999, Stohrer y cols. Describieron por primera vez la utilización de la TXB-A para tratar la VHA. Desde entonces, la comunidad científica dispone ya de varios artículos y resúmenes revisados por expertos^{47,51,54,55, 58-63}.

Mecanismo de Acción de la Toxina Botulínica

En la terminación nerviosa motora la TXB produce una quimiodenervación temporal a través de los siguientes pasos: 1) La toxina se une a receptores de las terminaciones colinérgicas. 2) La molécula es internalizada en el citoplasma de las terminaciones nerviosas en su propia vesícula. 3) Cuando está en el interior del nervio, la TXB interfiere con la exocitosis de las vesículas colinérgicas, lo que produce quimiodenervación y reducción de las contracciones nerviosas. 4) Las

proteínas de clivaje específicas de TXB (SNAP-25 para la TXB-A y VAMP para la TXB-B) son responsables del acople y de la fusión de la vesícula de acetilcolina a la membrana presináptica, lo que interfiere a su vez con la liberación del neurotransmisor y produce relajación muscular. 5) Con el tiempo, se produce la gemación terminal. Estos brotes aterrizan y forman uniones neuromusculares transitorias de bajo nivel que liberan acetilcolina. 6) Por último, se restablece la placa funcional terminal original y los brotes regresan. En este punto volverán los síntomas en algunos pacientes^{47,56}.

La combinación de gemación y reactivación (posibilidad de liberar acetilcolina y, posiblemente, otros neuromensajeros) temporales de la terminación nerviosa original es la responsable de la finalización de la actividad terapéutica^{47,64-68}.

Efecto Colinérgico Eferente

El éxito clínico de las inyecciones intradetrusor de TXB está apoyado por la investigación en ciencias básicas que demuestra la eficacia de la TXB sobre los nervios autónomos. Smith y colaboradores encontraron importantes reducciones de la liberación de acetilcolina marcada en vejigas de ratas normales a las que se les había inyectado TXB-A, tras estimulación de alta, pero no de baja frecuencia. Somogyi y cols. Mostraron que los mecanismos facilitadores presinápticos muscarínicos están regulados al alta en las terminaciones nerviosas colinérgicas de vejigas LME (lesión medula espinal), provocando una mayor respuesta contráctil relativa a frecuencia de estimulación menores. Si existen relaciones similares en las vejigas humanas, la TXB-A puede ser un tratamiento eficaz de las contracciones no inhibidas no vaciantes, características de todas las formas de hiperactividad del detrusor^{47,59,67-69}.

Efecto Colinérgico Aferente

La eficacia de la TXB en condiciones de hiperactividad del detrusor puede deberse a un efecto inhibitor sobre el músculo detrusor. Algunos efectos del fármaco también pueden ser mediados por la alteración de la entrada aferente (sensitiva).

Además de recibir inervación colinérgica, también se ha demostrado que el urotelio humano libera acetilcolina en reposo. Por consiguiente, la acetilcolina, liberada por el urotelio y que actúa sobre las poblaciones cercanas de receptor muscarínico (urotelio o nervios aferentes) o las fuentes neuronales de acetilcolina que se unen a los receptores muscarínicos del urotelio o de los nervios aferentes, podría tener un importante impacto sobre la entrada sensitiva vesical al sistema nervioso central, y puede actuar sobre ella el tratamiento con TXB^{47,72}.

Cuestionarios de Validación Diagnóstica

En la búsqueda de aplicación de cuestionarios diagnósticos adaptados a nuestra región y lenguaje, se proponen los siguientes instrumentos para el diagnóstico de vejiga hiperactiva con la intención que sean validados en un futuro cercano. La aplicación de estos instrumentos de autoevaluación diagnóstica es la toma de conciencia por parte del paciente (al aportar información que será de ayuda en el diagnóstico) y la corta inversión del tiempo que toma para completarlos. Por otro lado, las respuestas informadas por el paciente son básicas para evaluar por completo el impacto de la molestia de los síntomas y calidad de vida, así como el tratamiento de la VHA^{52,53,70}.

OAB-V8™, Cuestionario para Detectar la VHA.

Se presentó en el Congreso de la *International Continence Society*(ICS), celebrado recientemente en París en 2004, una herramienta muy eficaz en la detección de los pacientes con síndrome de VH: **OAB-V8™**.

Se trata de un cuestionario de cribado de Vejiga Hiperactiva que recoge las molestias del paciente producidas por los síntomas característicos de esta patología.

Las preguntas del cuestionario hacen referencia a las molestias producidas por los síntomas de urgencia (deseo incontrolable y repentino de orinar), incontinencia

(pérdidas involuntarias de orina), frecuencia (orinar con frecuencia durante el día) y nocturia (tener que orinar por la noche). La importancia de este instrumento radica, sobre todo, en su contribución a mejorar el diálogo médico-paciente sobre esta enfermedad.

El cuestionario consta de tan sólo 8 preguntas, lo que facilita la cumplimentación por parte del individuo. Una vez rellenado, si la puntuación suma un total de 8 puntos o más, la persona en cuestión podría tener Vejiga Hiperactiva por lo que se le recomienda que consulte con su médico con el objetivo de encontrar el tratamiento más adecuado para su problema. La efectividad del OAB-V8TM ha sido probada en un estudio realizado con 1.260 pacientes^{73,74}.

Incontinencia Urinaria y Calidad de Vida (POTENZIANI, QOL-HV-26,2005) En la búsqueda de aplicación de cuestionarios diagnósticos adaptados a nuestra región y lenguaje, esta reunión de consenso propone el siguiente instrumento para el diagnóstico de vejiga hiperactiva con la intención que sea validado en un futuro cercano. 33,39 Para ser llenado por el paciente. Confidencial. La aplicación de estos instrumentos de autoevaluación ayuda a una mejor percepción del problema por parte del paciente (al aportar información que será de ayuda en el diagnóstico) y pueden ser completados en poco tiempo. Por otro lado, las respuestas informadas por el paciente son básicas para evaluar por completo el impacto de la molestia de los síntomas y calidad de vida así como del tratamiento de la VHA^{14,75}.

La VHA no es un proceso de riesgo vital como tal, pero deteriora significativamente la calidad de vida de los pacientes, limitando su autonomía y reduciendo su autoestima e inclusive llegando a estados depresivos.

La afectación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) por la VHA puede incluso ser mayor que la provocada por algunas enfermedades crónicas como diabetes mellitus o hipertensión arterial, entre otras.

En nuestro servicio no contamos en la valoración de pacientes con diagnóstico de vejiga hiperactiva de métodos específicos que evalúen la afectación en su calidad de vida, lo que constituye un parámetro sumamente importante para tomar la decisión de los pacientes candidatos a tratamiento conservador o no conservador (quirúrgico) y su correlación con el diagnóstico clínico y urodinámico. Por lo tanto, consideramos necesario realizar este estudio para integrar a la práctica de nuestra consulta diaria cuestionarios que valoren el impacto en la calidad de vida antes y después del tratamiento quirúrgico con la técnica de aplicación de toxina botulínica tipo A en el manejo de vejiga hiperactiva refractaria a manejo farmacológico que se realiza en nuestro servicio en la clínica de neurourología y disfunción del piso pélvico. Se intenta comprobar que la selección de pacientes con este diagnóstico en nuestro servicio y que son sometidas a la técnica quirúrgica antes mencionada es la adecuada y adicionalmente poder identificar el impacto en sus parámetros de calidad de vida relacionados con la salud (POTENZIANI, QOL-HV-26,2005).

MATERIALES Y METODOS

Tipo de Investigación

El presente estudio consistió en un ensayo clínico no controlado, el cual se define como un estudio prospectivo, longitudinal, que tiene la finalidad de observar el efecto y el valor de una intervención experimental. Es un estudio prospectivo, referido a la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la Toxina Botulínica Tipo A aplicada intravesicalmente en 24 pacientes femeninas adultas entre 23 -77 (52,54) años de edad, con diagnósticos de vejiga hiperactiva idiopática refractarias a tratamiento con anticolinérgicos, atendidas en la Policlínica Santa Fe en Mérida, Estado Mérida, entre el periodo de Febrero del 2015 y Febrero del 2017.

Población y Muestra

Se evaluaron 24 pacientes femeninas adultas con edades comprendidas entre 23 y 77 años con un promedio de 52,54 años, que acudieron a la Policlínica Santa Fe, durante el período comprendido entre Febrero del 2015 y Febrero del 2017.

La muestra es de tipo no probabilística intencional, y en este trabajo de investigación se usó un número de 24 pacientes, que presentaban síntomas clínicos de aumento de frecuencia urinaria, urgencia miccional y/o incontinencia de urgencia, las cuales habían recibido tratamiento anticolinérgico estándar con tolterodina u oxibutinina por 3 meses como mínimo a dosis establecidas con adherencia superior a 90%.

www.bdigital.ula.ve

Diseño de la Investigación y Procedimiento

Para la realización del presente estudio, se siguieron los siguientes pasos:

Estos pacientes fueron captados en la consulta externa de Urología de la Policlínica Santa Fe y acudieron por presentar aumento de la frecuencia miccional, urgencia miccional y/o incontinencia urinaria, previa conversación con el médico responsable de la consulta donde se realizó el cuestionario OAB-V8 el cual es un cuestionario de cribado de Vejiga Hiperactiva que recoge las molestias del paciente producidas por los síntomas característicos de esta patología^{73,74}. Tras informar a las pacientes de la técnica de administración y los efectos secundarios de la Toxina Botulínica Tipo A, se les realizó una historia clínica detallada así como una minuciosa exploración física. Se solicitaron exámenes de laboratorios preoperatorios (hematología completa, glicemia, urea, creatinina, tiempos de coagulación, HIV y VDRL) y valoraciones pertinentes según ameritaban cada paciente (valoración cardiovascular, neumonológica y por endocrinología). A cada paciente se le solicitó cultivos de muestras de orina, los cuales deben estar con crecimiento bacteriano negativo en 72 horas y se les realizó estudios urodinámicos, para el cual se utilizó catéter doble lumen de 7 fr. transuretral, a una velocidad de infusión de 50 ml/min, simultáneamente catéter transrectal con balón traductor para la medición de presión abdominal y de esta forma obtener la presión real del musculo detrusor, con equipo marca Laborie®, sistema Delphis 2007. Se les proporcionó un cuestionario de vejiga hiperactiva y calidad de vida (Potenziani-QOL-HV-26, 2005) el cual el paciente podrá contestar preguntas inherentes a las repercusiones de la sintomatología de la hiperactividad vesical en el quehacer diario de pacientes portadores de la condición^{14,75}, además de tres ejemplares del diario miccional, los cuales deben ser llenados de forma continua durante tres días.

El diario miccional es el registro en una hoja de todos los eventos relacionados con la micción y los síntomas urinarios durante un periodo de tiempo determinado (2-7 días, en periodos de 24 horas). Se trató de recoger en un documento

específico una relación horaria de las micciones realizadas (hora y cantidad), la ingesta de líquidos (hora y cantidad), los episodios de urgencia, incontinencia y que actividad realizaba para el momento que presentó la incontinencia⁷⁶. Su objetivo es cuantificar el número de micciones (frecuencia miccional), los episodios de urgencia e incontinencia, valorar la ingesta de líquidos e identificar eventos que promuevan a la incontinencia. Esta información sirve para confirmar los síntomas de aumento de frecuencia miccional y para identificar a pacientes que presentan una frecuencia alta de micciones debida a una ingesta abundante de líquidos. Los registros de Frecuencia/volumen también proporcionan una medida de capacidad vesical, así como los volúmenes de la micción durante el día. La severidad de incontinencia urinaria también puede ser evaluada analizando el número de episodios de la incontinencia y los de urgencia. Estos diarios sirven de base para el tratamiento con reeducación vesical de las mujeres con vejiga hiperactiva. La aplicación de estos instrumentos de autoevaluación diagnóstica es la toma de conciencia por parte del paciente (al aportar información que será de ayuda en el diagnóstico) y la corta inversión del tiempo que toma para completarlos. Por otro lado, las respuestas informadas por el paciente son básicas para evaluar por completo el impacto de la molestia de los síntomas y calidad de vida así como del tratamiento de la VHA⁴⁰.

El estudio urodinámico tiene como finalidad demostrar gráficamente la hiperactividad del detrusor, describir la fase de almacenamiento y precisar la salida involuntaria de orina con éstos eventos. El estudio de flujo/presión demostraría un componente obstructivo en la fisiopatología de la hiperactividad⁴⁰.

Metodología Utilizada para la Aplicación de la TXB-A

Materiales:

- 1.- Cistoscopio marca Wolf® camisa 21 con su obturador y puente para óptica.
- 2.- Óptica Wolf® con lente de 30 grados.
- 3.- Unidad de luz marca Wolf® con cable de fibra óptica.
- 4.- Unida de video con cabezal de cámara marca Wolf®.
- 5.- Dos (2) frascos ampollas de toxina botulínica tipo A marca Botox® de 100 U producidas y distribuidas por laboratorios Allergan, Inc.
- 6.- Williams CystoscopicInyeccitionNeedle, de la casa Cook Medical de 5 fr. de 35 cms. de largo (aguja de 23ga/ 8mm).
- 7.- Solución salina al 0,9%.
- 8.- Dos (2) jeringas de 5 ml.
- 9.- Dos (2) jeringas de 20ml.
- 10.- Catéter uretrovesical tipo Foley de 18 fr.
11. Bolsa recolectora de orina de 2000 ml.

Técnica Quirúrgica:

Bajo anestesia general inhaladora, se coloca la paciente en posición de litotomía, realizando asepsia y antisepsia del área genital, se realiza colocación de campos estériles, se realiza bajo visión directa con cistoscopio rígido Wolf® camisa 21 Fr y lente de 30 grados, identificando ambos meatos ureterales, luego se procedió a

instilación intravesicalmente 200 U de TXB-A (Botox®) en 30 sitios (1 mL o 6,6 U por punción), previa preparación del medicamento, usando Williams CystoscopicInyeccitionNeedle, la cual debe estar purgada con el contenido; distribuidos entre la pared superior o cúpula vesical, las paredes laterales y pared inferior o piso de la vejiga retrotrigonal.

Para la preparación del medicamento, el contenido de cada frasco se diluyó primero en 5 cc. De solución salina 0,9%, luego realizando la dilución en la jeringa de 20 ml, la cual se encuentra prellenada con 10 cc. De solución salina al 0,9%, obteniendo la concentración de 6,6 U/1 mL, como se comentó anteriormente. La aplicación de la toxina se realizó de la misma forma para todas las pacientes iniciando de derecha a izquierda de la paciente, con una separación entre las punciones aproximada de 2 cms. desde el techo hacia la región retrotrigonal, con una profundidad de inyección aproximada de 0.5 cm.

Después del procedimiento se les colocó una sonda Foley transuretral, la cual se removió a las 72 horas, el procedimiento antes mencionado se realizó de forma ambulatoria.

Seguimiento

Primera consulta médica: Para el seguimiento de los pacientes se realizó visitas medicas a los 7 días, en donde se interrogó sobre sintomatología presentada en su postoperatorio inmediato y mediato, tomando en cuenta principalmente dolor en hipogastrio, disuria, frecuencia miccional, episodios de urgencia e incontinencia, evaluación de la micción, efectos colaterales. Para el momento de la visita se les proporcionó tres ejemplares de diario miccional, los cuales deben ser llenados para el momento de la consulta de tres meses postoperatorio.

Segunda consulta: esta se realizó a tres meses de postoperatorio, cumpliendo con interrogatorio mucho más minucioso y completo tomando en cuenta episodios de

infecciones de orina sustentados con urocultivos positivos para crecimiento bacteriano y recibiendo el diario miccional antes otorgado debidamente llenado durante tres días previos a la consulta. En esta también se indicó realizar estudio urodinámico control durante el sexto mes de postoperatorio.

Tercera consulta: esta fue al sexto mes de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, en donde de manera similar a la anterior se realizó el interrogatorio minucioso anotando en la historia médica todo los datos aportados por la paciente, además las pacientes entregaron el estudio urodinámico el cual se les solicitó durante la consulta anterior, la cual fue realizado días cercano a la visita médica.

Cuarta consulta: se programo para un año después de la colocación de la toxina, la cual fue realizada por las pacientes que lograron llegar a la fecha prevista, tomando en cuenta que alguna de las pacientes que se tomaron para este estudio no cumplieron el seguimiento por cuestiones de tiempo. En esta consulta se solicito nuevamente estudio urodinámico así como la realización de diario miccional durante tres días previo a la cita, y el interrogatorio de sintomatología que presentaron.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

1. Características de los Pacientes Bajo Estudio

Por grupo etario.

Se estudiaron 24 pacientes del género femenino de los cuales el 33,33% oscilan entre 59 y 67 años, el 20,83% entre 41 y 49 años, el 16,67% entre 32 y 40 años, el 12,50% mayor a 67 años, el 8,33% entre los 23 y 31 años e igual porcentaje para el grupo entre los 50 y 58 años. (Ver cuadro N° 1)

Cuadro N° 1.

Distribución de los pacientes por grupo etario

Grupo etario	Total	%
23 - 31	2	8,33%
32 - 40	4	16,67%
41 -49	5	20,83%
50 - 58	2	8,33%
59 - 67	8	33,33%
> 67	3	12,50%
Total	24	100,00%

Fuente: Servicio de Urología del IAHULA

2. Comparación de la frecuencia miccional diurna y nocturna antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A

Para las pacientes con Vejiga Hiperactiva (VHA) bajo estudio, se comparó la frecuencia miccional diurna y nocturna antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, las mediciones se realizaron al inicio de la investigación (antes) y posterior a la aplicación de la toxina a los tres meses, seis meses y 12

meses. Para la comparación se empleó la prueba T para muestras relacionadas con un nivel de significación de 0,05.

Los resultados obtenidos muestran que no hay diferencias significativas para la frecuencia miccional diurna antes y después (a los 3 meses, 6 meses y 12 meses) de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, en promedio los pacientes presentaron entre 5 y 6 micciones diurnas lo cual se encuentra entre los valores normales.

Para la frecuencia miccional nocturna, se observó diferencias significativas entre el antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, con P (0,00) para los tres, seis y doce meses con respecto al inicio. Los pacientes antes de la aplicación de la toxina presentaron un promedio 5,92 micciones (aproximadamente 6) mientras que después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A las micciones bajaron considerablemente a 1,09 a los 3 meses, 1,69 a los 6 meses y 1,68 a los 12 meses. (Ver cuadro N° 2)

Cuadro N° 2.

Comparación frecuencia miccional antes y después de la toxina botulínica tipo A

Frecuencia miccional	Antes (Inicio)	Después (3 meses)	P
Diurna	5,92 ± 1,71	5,34 ± 1,10	0,09
Nocturna	3,39 ± 1,93	1,82 ± 1,09	0,00
	Antes (Inicio)	Después (6 meses)	
Diurna	5,92 ± 1,71	5,64 ± 1,19	0,38
Nocturna	3,39 ± 1,93	1,69 ± 1,59	0,00
	Antes (Inicio)	Después (12 meses)	
Diurna	5,92 ± 1,71	5,51 ± 1,17	0,44
Nocturna	3,39 ± 1,93	1,68 ± 0,86	0,00

3. Comparar la urgencia miccional antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A.

Con respecto a la urgencia miccional de las pacientes con VHA se observó diferencias significativas con P (0,00) entre el antes y después (a los 3 meses, 6 meses y 12 meses) de la aplicación de la toxina botulínica tipo A. Antes de la aplicación de la toxina las pacientes en promedio presentaron 4,64 (veces) urgencia miccional, después de la aplicación de la toxina botulínica el promedio de urgencias miccionales bajo para los 3 meses en 1,22, a los 6 meses 1,34 y para los 12 meses 1,65. (Ver cuadro N° 3)

www.bdigital.ula.ve
Cuadro N° 3.

Comparación urgencia miccional antes y después de la toxina botulínica tipo A

Urgencia miccional		P
Antes (Inicio)	Después (3 meses)	
4,64 ± 3,25	1,22 ± 1,72	0,00
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	0,00
4,64 ± 3,25	1,34 ± 2,58	
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	0,00
4,64 ± 3,25	1,65 ± 1,94	

4. Comparación de la salida involuntaria de orina antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A

Sobre la incontinencia urinaria de urgencia se apreció que hay diferencias significativas entre el antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A con $P(0,00)$ a los 3 meses, $P(0,01)$ a los 6 meses y $P(0,02)$ a los doce meses. Al inicio del estudio las pacientes presentaron en promedio 2,06 veces incontinencia urinaria de urgencia luego de la aplicación de la toxina la incontinencia urinaria disminuyó significativamente a 0,45 a los 3 meses, 0,57 a los 6 meses y 0,74 a los 12 meses. (Ver cuadro N° 4)

Cuadro N° 4.

**Comparación incontinencia urinaria de urgencia
antes y después de la toxina botulínica tipo A**

Incontinencia Urinaria de Urgencia (IUU)		P
Antes (Inicio)	Después (3 meses)	
2,06 ± 2,55	0,45 ± 1,09	0,00
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	0,01
2,06 ± 2,55	0,57 ± 1,57	
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	0,02
2,06 ± 2,55	0,74 ± 1,73	

En relación de incontinencia urinaria de esfuerzo a todos estos pacientes se colocó cincha transobturatriz durante el procedimiento de colocación de toxina botulínica tipo A, los resultados muestran diferencias significativas antes y después del procedimiento con $P(0,02)$ a los 3 meses, $P(0,00)$ a los 6 meses y $P(0,00)$ a los doce meses. Antes de la aplicación de la colocación de la cincha transobturatriz las pacientes presentaron aproximadamente un caso de incontinencia urinaria de esfuerzo, después de la aplicación de la cincha la incontinencia fue prácticamente nula, donde para los 3 meses el promedio se ubicó en 0,27, a los 6 meses en 0,15 y a los 12 meses en 0,049. (Ver cuadro N° 5)

Cuadro N° 5.

**Comparación incontinencia urinaria de esfuerzo
antes y después de la colocación de la cincha transobturatriz.**

Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (IUE)		P
Antes (Inicio)	Después (3 meses)	
0,94 ± 1,39	0,27 ± 1,18	0,02
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	0,00
0,94 ± 1,39	0,15 ± 0,76	
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	0,00
0,94 ± 1,39	0,049 ± 0,16	

5. Comparación de la calidad de vida antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A

La calidad de vida de las pacientes bajo estudio se midió antes de la aplicación de la toxina botulínica tipo A y a los 3 y 12 meses de la aplicación de la misma, se empleó el cuestionario de calidad de vida para pacientes con VHA QOL-HV-26. Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en la calidad de vida de los pacientes antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A con P (0,00) para los 3 y 12 meses. Antes de la aplicación de la toxina los pacientes en promedio presentaron 33,21 puntos en el test lo que indica afectación intensa de su calidad de vida ya que se encuentra en el rango entre 27 a 52 puntos, mientras que después de la aplicación las pacientes presentaron promedio de 19,17 puntos a los 3 meses y de 19,80 puntos a los 12 meses lo que muestra afectación moderada de su calidad de vida ya que los valores se encuentran entre los 11 y 26 puntos. (Ver cuadro N° 6)

Cuadro N° 6.

Comparación calidad de vida antes y después de la toxina botulínica tipo A

Calidad de vida (QOL-HV-26)		P
Antes (Inicio)	Después (3 meses)	
33,21 ± 6,39	19,17 ± 7,42	0,00
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	P
33,21 ± 6,39	19,80 ± 6,91	

6. Evaluación urodinámica del volumen al primer deseo miccional, la capacidad cistométrica máxima, contracciones no inhibidas del musculo detrusor, presión del detrusor al flujo máximo, residuo postmiccional antes y después (6 meses y al año), de la aplicación de la toxina botulínica tipo A

Con respecto al volumen del primer deseo miccional se observó diferencias significativas antes y después de la aplicación de la toxina botulínica a los 6 meses de la aplicación con P(0,00), sin embargo, después de 12 meses de la aplicación de la toxina no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto al volumen del primer deseo miccional al inicio del estudio. Al observar los promedios del volumen se tiene que al inicio el promedio se ubicó en 115,66 cc, después de la aplicación de la toxina y pasados 6 meses este volumen se incrementó significativamente a 140,25 cc, pasados 12 meses el volumen del primer deseo miccional disminuyó a 126,7 cc el cual no es significativamente diferente con respecto al valor inicial antes de la aplicación de la toxina. (Ver cuadro N° 7)

Cuadro N° 7.

**Comparación del volumen del primer deseo miccional
antes y después de la toxina botulínica tipo A**

Volumen del primer deseo miccional (cc)		P
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	
115,66 ± 39,07	140,25 ± 30,59	0,00
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	
115,66 ± 39,07	126,7 ± 25,73	0,21

La capacidad cistométrica máxima presentó diferencias estadísticamente significativas antes y después de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, con P (0,00) para los 6 y 12 meses. Antes de la aplicación la capacidad cistométrica máxima de las pacientes fue de 280,43 cc, luego de la aplicación de la toxina este promedio se incrementó significativamente a 382,04 cc para los 6 meses y 363,1 cc para los 12 meses. (Ver cuadro N° 8)

Cuadro N° 8.

**Comparación de la capacidad cistométrica máxima
antes y después de la toxina botulínica tipo A**

Capacidad Cistométrica Máxima (cc)		P
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	
280,43 ± 80,77	382,04 ± 61,11	0,00
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	
280,43 ± 80,77	363,1 ± 79,63	0,00

En relación a la presión del detrusor al flujo máximo los resultados obtenidos muestran diferencias significativas antes y después de 6 meses de la aplicación de la toxina botulínica tipo A con P (0,02), sin embargo, no hay diferencias antes y después de los 12 meses de la aplicación de la toxina. Al observar los promedios se tiene que al inicio del estudio las pacientes presentaron en promedio 26,93 cmH₂O de presión del detrusor al flujo máximo, después de la aplicación este promedio se ubicó en 21,06 cmH₂O, mientras que a los 12 meses fue de 23,88 cmH₂O. (Ver cuadro N° 9)

Cuadro N° 9.

**Comparación de la presión del detrusor al flujo máximo
antes y después de la toxina botulínica tipo A**

Presión del detrusor a flujo máximo (cm H ₂ O)		P
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	
26,93 ± 17,17	21,06 ± 14,02	0,02
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	0,16
26,93 ± 17,17	23,88 ± 13,60	

El residuo postmiccional presentó diferencias significativas antes y después de los 6 meses de la aplicación de la toxina botulínica con P (0,00), no observando diferencias significativas al antes y después de los 12 meses de la aplicación de la toxina. Al inicio del estudio los pacientes presentaron en promedio 41,20 cc de residuo postmiccional, después de la aplicación de la toxina a los 6 meses el promedio se ubicó en 10,88 cc y a los 12 meses en 22,35 cc. (Ver cuadro N° 10)

Cuadro N° 10.

Comparación del residuo postmiccional antes y después de la toxina botulínica tipo A

Residuo postmiccional(cc)		P
Antes (Inicio)	Después (6 meses)	
41,20 ± 45,62	10,88 ± 16,67	0,00
Antes (Inicio)	Después (12 meses)	P
41,20 ± 45,62	22,35 ± 25,66	

Para medir la asociación de la presencia o no de las contracciones no inhibidas del detrusor se empleó el estadístico McNemar. Prueba no paramétrica para dos variables dicotómicas relacionadas. El nivel de significación establecido en la prueba es de 0.05.

Los resultados obtenidos indican con P (0,00) diferencias significativas en la presencia o no de contracciones no inhibidas del detrusor antes y después de los 6 meses de la aplicación de la toxina botulínica tipo A, donde del 100% de los pacientes que presentaron contracciones no inhibidas del detrusor antes de la aplicación de la toxina, después de la aplicación de la toxina 78,26% no presentaron contracciones no inhibidas.

No se observó diferencias significativas en la presencia o no de contracciones no inhibidas del detrusor antes y después de los 12 meses de la aplicación de la toxina (ver cuadro N° 11)

Cuadro N° 11.

**Relación de las contracciones no inhibidas del detrusor
antes y después de la toxina botulínica tipo A**

Después de 6 meses	Antes (al Inicio)		P
	Sí	No	
Sí	21,74%	0,00%	0,00
No	78,26%	100,00%	
Después de 12 meses			0,07
Sí	63,00%	100,00%	
No	37,00%	0,00%	

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestra muestra, la cual concuerda con la tendencia existente en la literatura sobre la aplicación de inyecciones de toxina botulínica tipo A para la vejiga hiperactiva idiopática refractaria a tratamiento anticolinérgico. Además de la notable percepción del paciente de mejoría de los síntomas, calidad de vida y el bajo riesgo de complicaciones confirma la viabilidad de su utilización, en toda la población afectada.

Claramente se demuestra que la inyección de toxina botulínica es una alternativa efectiva en pacientes con hiperactividad vesical idiopática. Es un procedimiento seguro con mínima morbilidad y facilidad en su aplicación lo que lo constituye en una opción viable en pacientes con hiperactividad del detrusor refractaria a tratamiento anticolinérgico.

Como recomendación nuestro objetivo es continuar el seguimiento de los pacientes sometidos a este procedimiento de forma prospectiva y confirmar su viabilidad como protocolo de tratamiento para este grupo de pacientes con vejiga hiperactiva idiopática refractarios a tratamiento anticolinérgicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A**; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61:37- 49.
2. **Abrams P, Artibani W, Cardozo L, Dmochowski R, van Kerrebroeck P, Sand P**; International Continence Society. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *NeurourolUrodyn* 2009; 28:293.
3. **Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ**. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *Br J Urol Int.* 2001; 87:760-766.
4. **Castro D, Espuña M, Prieto M, Badia X**. Prevalence of overactive bladder in Spain: a population-based study. *Arch Esp Urol.* 2005; 58(2):131-138.
5. **Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al**. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20:327-336.
6. **Corcos J, Schick E**. Prevalence of overactive bladder and incontinence in Canada. *Can J Urol.* 2004; 11(3):2278-22784.
7. **Moorthy P, Lapitan MC, Quek PL, Lim PH**. Prevalence of overactive bladder in Asian men: an epidemiological survey. *BJU Int.* 2004; 93(4):528-531.
8. **Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K**. An Epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int.* 2005; 96(9):1314-1318.
9. **GarciaSalord J, Belen R, Bevilacqua O, Cabrera R**. Epidemiología de la vejiga hiperactiva sobre una población de 3.692 consultas urológicas y 2.030 estudios urodinámicos. *Rev Arg Urol.* 2005; 70:8-13.
10. **Teloken C, Caraver F, Weber FA, Teloken PE, Morales JF, Sogari PR, et al**. Overactive bladder: Prevalence and implications in Brazil. *EurUrol.* 2006; 49(6):1087-1092.
11. **Dávila H, López V, Nieves L, Colantuono A, Guaiquirián L, Sánchez P, Kaufman A, Acosta F, Mack S, Marcano N, Martínez C, Toro J, Moreira O, Hernández M, Kanski A, Delgado J, Sánchez-Salas R**. Distribución demográfica

y prevalencia de la vejiga hiperactiva en Venezuela. *Actas Urológicas Españolas*. 2010; 34(2):176-180.

12. **Irwin D, Milsom I, Reilly K, Hunskar S, 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*. 2006; 50:1306-1315.

13. **Sutherland SE, Goldman HB.** Treatment options for female urinary incontinence. *Medical Clinics of North America* 2004; 88(2): 345-366.

14. **Potenziani JC.** Actualización Vejiga Hiperactiva 2006. www.urologiaaldia.com

15. **Tubaro A.** Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004; 64:2-6

16. **Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD.** Urinary incontinence and depression. *J Urol*. 1999; 162: 82–84.

17. **Brown J, McGhan WF, Chokroverty S.** Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Managed Care*. 2000;6(suppl 11): S574–S579.

18. **Brown J, Vittinghof E, Wyman JF, et al.** Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 721–725.

19. **Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Yono M, Homma Y.** The Forefront for Novel Therapeutic Agents Based on the Pathophysiology of Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Pharmacotherapy of Overactive Bladder. *J Pharmacol Sci*. 2010; 112: 128 –134.

20. **Boselli C, Govoni S, Condino AM, D'Agostino G.** Bladder instability: a reappraisal of classical experimental approaches and development of new therapeutic strategies. *J Auton Pharmacol*. 2001; 21: 219–229.

21. **O'Reilly BA, Kosaka AH, Chang TK, Ford AO, Popert R, McMahon SB.** A quantitative analysis of purinoceptor expression in the bladders of patients with symptomatic outlet obstruction. *BJU Int*. 2001; 87: 617–622.

22. **Christ GJ, Day NS, Day M, Zhao W, Persson K, Pandita RK, et al.** Increased connexin43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284: R1241–R1248.

23. **Haferkamp A, Mundhenk J, Bastian PJ, Reitz A, Dorsam J, Pannek J, et al.** Increased expression of connexin 43 in the overactive neurogenic detrusor. *Eur Urol*. 2004; 46: 799–805.

24. **Downie JW, Armour JA.** Mechanoreceptor afferent activity compared with receptor field dimensions and pressure changes in feline urinary bladder. *Can J PhysiolPharmacol.* 1992; 70: 1457–1467.
25. **Drake MJ, Harvey IJ, Gillespie JI, Van Duyl WA.** Localized contractions in the normal human bladder and in urinary urgency. *BJU Int.* 2005; 95:1002–1005.
26. **Andersson KE, Arner A.** Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004; 84: 935–986.
27. **Yoshimura N, Chancellor MB.** Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh urology.* Vol. 3, 9th ed, Section XIV, Chapter 56. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 1922–1972.
28. **Kubota Y, Kojima Y, Hayase M, Hirose M, Okada O, Sasaki S, et al.** Association between bladder overactivity and increased numbers of interstitial cells in the guinea pigs with partial bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2007; 177 4 Suppl:85 (abstract).
29. **Biers SM, Reynard JM, Doore T, Brading AF.** The functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor. *BJU Int.* 2006; 97:612–616.
30. **Kubota Y, Biers SM, Kohri K, Brading AF.** Effects of imatinibmesylate (Glivec) as a c-kit tyrosine kinase inhibitor in the guinea-pig urinary bladder. *NeurourolUrodyn.* 2006; 25:205–210.
31. **Ouslander JG.** Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004; 350:786–799.
32. **Yoshimura N, Chancellor MB.** Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol.* 2002; 168: 1897–1913.
33. **Araki I, Du S, Kamiyama M, Mikami Y, Matsushita K, Komuro M, et al.** Overexpression of epithelial sodium channels in epithelium of human urinary bladder with outlet obstruction. *Urology.* 2004; 64:1255–1260.
34. **Yoshida M, Inadome A, Maeda Y, Satoji Y, Masunaga K, Sugiyama Y, et al.** Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology.* 2006; 67:425–430.
35. **Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK.** Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol.* 2006; 175:1773–1776.
36. **Kim DK, Thomas CA, Smith C, Chancellor MB.** The case for bladder botulinum toxin application. *UrolClin North Am.* 2006; 33:503–510.

37. **Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, Moore KH, Millard RJ, Burcher E.** Muscarinic receptor subtype in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in aging. *Br J Pharmacol.* 2005; 144:1089–1099.
38. **Mukerji G, Yiangou Y, Grogono J, Underwood J, Agarwal SK, Khullar V, et al.** Localization of M 2 and M 3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *J Urol.* 2006; 176:367–373.
37. **De Groat WC, Downie JW, Levin RM, Long Lin AT, Morrison JFB, Nishizawa O, et al.** Basic neurophysiology and neuropharmacology. In Abrams P, Khoury S, Wein A, editors. *In: Incontinence, 1st International Consultation on Incontinence.* Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd.; 1999. p. 105–154.
40. 2do Consenso venezolano de Vejiga Hiperactiva 2009.
41. **Andersson KE, Appell R, Cardozo L, et al.** Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence (Edition 2005) 3rd International Consultation on Incontinence.* Plymouth, UK: Health Publications Ltd; 2005:809-854.
42. **Kelleher CJ.** *Br J obstet and Gynaecol* 104:988, 1997.
43. **Chancellor M B, De Groat, W C.** Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol,* 162: 3, 1999
44. **Venom J.** *Anim. Toxins incl. Trop. Dis* vol.11 no.4 Botucatu Oct./Dec. 2005
45. **Arnon S, Schechter R, Inglesby T V, Henderson D A, Bartlett J G, Ascher M S, et al.** Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA,* 285: 1059, 2001
46. **Rebassa M, Conde G, Cholvi M, et al.** Nuevo tratamiento para la vejiga hiperactiva. Experiencia inicial en el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria con toxina botulínica tipo A. *Medicina Balear* 2007; 22:28-33.
47. **Shachi T, Catherine A, Thomas Ph, et al.** Vejiga hiperactiva: epidemiología y morbilidad. *UrolClin N Am* 2006; 33:433-438.
48. **Dae K, Catherine A, Thomas Ph, et al.** Argumentos para la aplicación vesical de toxina botulínica. *UrolClin N Am* 2006; 33:503-510.
49. **Feria G, Castillejos R, Arroyo J.** Vejiga hiperactiva. *Rev MexUrol* 2005; 65: 50-54.
50. **Sangster Ph, Kalsi V.** Health economics and intradetrusor injections of botulinum for the treatment of detrusor overactivity. *BJU Int* 2008; 102:17-19.

51. **Giannantoni A, Mearini E, et al.** Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogénica detrusor overactivity: Clinical and urodynamic results. *EurUrol* 2009; 55(3):705-11.
52. **Diokno A, Ingber M, Nitti V, et al.** Oxibutinina, tolterodina, Cloruro de trospio, darifenacina y solifenacina en el tratamiento de vejiga hiperactiva. *UrolClin N Am* 2006; 33:439-490.
53. **Madersbacher H, Murtz G, Alloussi S, et al.** Propiverinevs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescent: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2008; 24:450-455.
54. **Drake MJ.** Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. *Expert OpinEmerg Drugs*. 2008; 13(3):431-46.
55. **Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, et al.** Inyecciones de toxina botulínica para adultos con syndrome de vejiga hiperactiva. *Cochrane DatabaseSyst Rev*. 2007; 18:(3):CD005493.
56. **Giannantoni A, Mearini E, Santianello F, et al.** Botulinum A toxin in the traetment of neurogenic detrusor overactivity: a consolidated field of application. *BJU Int* 2008; 102:2-5.
57. **Schmid D, Roy T, Sulser D, et al.** Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic overactivity. *BJU Int* 2008; 102:7-10.
58. **White W, Pickens R, et al.** Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol*. 2008; 180 (6):2522-6.
59. **Sai A, Sangster P, Kalsi V, et al.** Assessment of urodynamic and detrusor contractility variables in patients with overactive bladder syndrome treated with botulinum toxin-A: is incomplete bladder emptying predictable? *BJU Int* 2009; 103-5;630-4.
60. **Shaban A, Drake M.** Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. *CurrUrol Rep*. 2008; 9(6):445-51.
61. **Ghalayini I, Al-Ghazo M, Elsasser Z.** Is efficacy of repeated intradetrusorbotulinum toxin type A (Dysport R) injections dose dependent? Clinical and urodynamic results after four injections in patients with drug-resistant neurogénica detrusor overactivity. *IntUrolNephrol*. 2009; 41(4):805-13.
62. **Rapp D, Lucioni A, Katz E, et al.** Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology*. 2004; 63(6):1071-5.

63. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol*. 2006; 176(1):177- 85.
64. **Drake MJ**. Mechanisms of action intravesical botulinum treatment in refractory detrusor overactivity. *BJU Int* 2008; 102:11-16.
65. **Patel A, Patterson J, Chapple C**. Botulinum toxin Injections for neurogénica and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol*. 2006; 50(4):684-709.
66. **Sahai A, Khan M, Dasgupta P**. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2007; 177(6):2231-6.
67. **Kalsi V, Apostolidis A Gonzales G, et al**. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin types A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2008; 54(1):181-7.
68. Botulinum toxin-A for idiopathic overactivity of the vesical detrusor: a 2-year follow-up. *IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008; 19(7):905-9.
69. **Flynn M, Amundsen C, et al**. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009; 181(6):2608-15.
70. **Potenziani JC**. Vejiga hiperactiva. Actualización 2005, CD Educación médica continua. Lithomedia Mayo 2005.
71. **España M, Puig M**. Síntomas del tracto urinario inferior en la mujer y afectación de la calidad de vida. Resultados de la aplicación del King'sHealthQuestionnaire. *ActUrol Esp*. 2006; 30(7):684-91.
72. **De Ridder D**. Botulinum toxin: future developments. *BJU Int* 2008; 102:20-22.
73. **Coyne KS, Margolis MK, Zyczynski T, Elinoff V, Roberts R**. Validation of an OAB screener in a primary care patient population in the US. Poster presented at the Annual Meeting of the International Continence Society; August 23-27, 2004; Paris, France.
74. http://www.pfizer.es/para/profesionales_sanitarios/noticia/expertos_ya_disponen_nuevas_herramientas_diagnosticar_vejiga_hiperactiva.html.
75. **Potenziani Julio C, PotenzianiPradella Silvia D**. Cuestionarios de Validación Diagnostica para diversas patologías urológicas. *Revista Centro Médico* 2005;50(1) .

76. <http://www.aeu.es/PDF/DiarioMiccional.pdf>

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS
www.bdigital.ula.ve

Cuadro n° 1 Razones de los pacientes para buscar tratamiento.

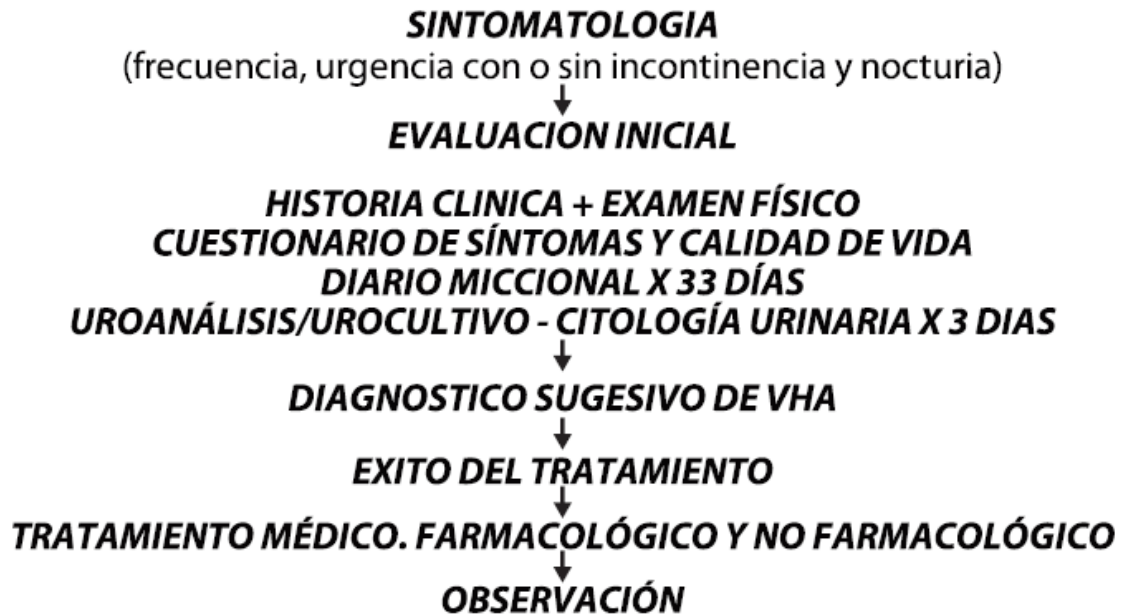
Razones para buscar tratamiento
Preocupación porque el trastorno pueda empeorar
Haber tenido que empezar a usar toallas o pañal
Preocupación porque el trastorno no sea normal
Preocupación porque las fugas o pérdidas de orina sean un síntoma de enfermedad más grave
Interferencia con las actividades diarias
Preocupación porque los demás puedan notar el olor producido por las fugas o pérdida involuntaria de orina
Interferencia con las actividades físicas
Aumento de la frecuencia de las fugas o de la pérdida de orina
Interferencia con las actividades laborales
Aumento de la cantidad de las fugas o de la pérdida de orina

Datos de Coyne KS, y colaboradores. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. ValueHealth 2004; 7(4):455-63.

www.bdigital.ula.ve

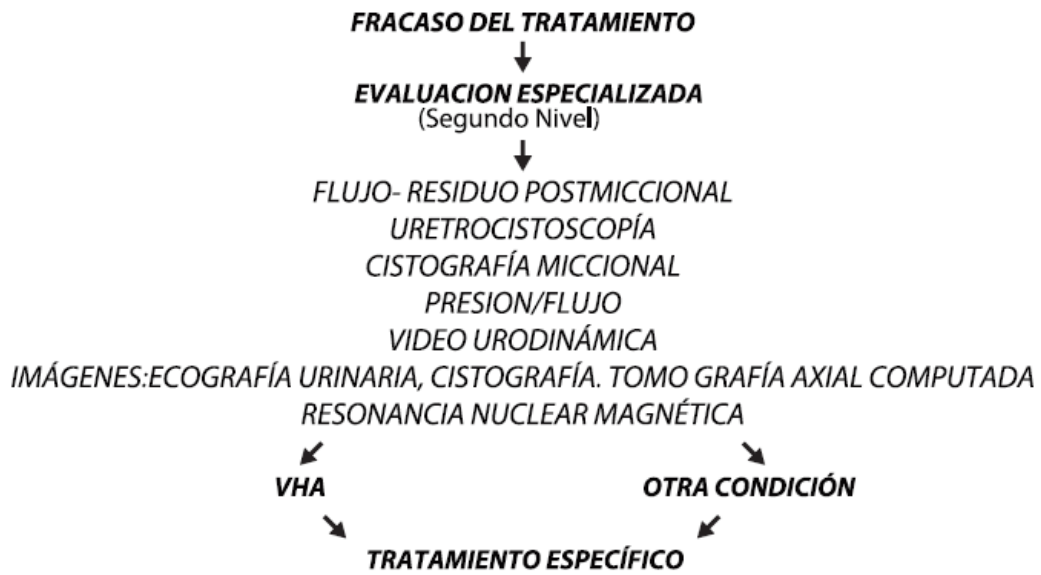
Algoritmo 1

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE VEJIGA HIPERACTIVA



www.bdigital.ula.ve

Algoritmo 2



www.bdigital.ula.ve

VHA-V8: CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

Diagnostico: las preguntas que encontrara a continuación se refieren a las molestias que usted puede sentir debido a algunos síntomas de la vejiga. Algunas personas sienten molestias debido a síntomas de la vejiga y tal vez no saben que hay tratamientos disponibles para sus síntomas. Por favor, marque con un circulo el numero que mejor describa cuanta molestia ha sentido con cada síntoma. sume los números para obtener una calificación total y anote el total en los cuadros más abajo

<i>Cuánta molestia ha sentido debido a...</i>	<i>Nada</i>	<i>Un Poco</i>	<i>Algo</i>	<i>Bastante</i>	<i>Mucha</i>	<i>Muchísima</i>
1. Tener que orinar con frecuencia en las horas del día	0	1	2	3	4	5
2. Tener deseos molestos de orinar?	0	1	2	3	4	5
3. Tener deseos repentinos con poco o ningún aviso	0	1	2	3	4	5
4. Tener perdida accidental de pequeñas cantidades de orina?	0	1	2	3	4	5
5. Tener que orinar por la noche	0	1	2	3	4	5
6. Despertarse por la noche por que tenía que orinar?	0	1	2	3	4	5
7. Tener deseo incontrolable de orinar?	0	1	2	3	4	5
8. Tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar?	0	1	2	3	4	5
Es usted hombre?			SI__		NO__	

Si usted es hombre., añada dos puntos a su calificación

Por favor, sume sus respuestas a las preguntas anteriores

Entregue esta página a su médico cuando lo ve en la visita *Total* _____

Si su calificación es de 8 o más, usted podría tener vejiga hiperactiva. Hay tratamientos eficaces para ello. Usted tal vez quiera hablar con un profesional sobre sus síntomas

CUESTIONARIO DE VEJIGA HIPERACTIVA Y CALIDAD DE VIDA (POTENZIANI-QOL-HV-26, 2005)

Instrucciones: Coloque en el recuadro el puntaje de su respuesta y a final del cuestionario presione resultado para ver su puntuación. A ser contestado por el paciente. En rojo está el renglón-objetivo perseguido en cada pregunta.

FRECUENCIA URINARIA

1. ¿TIENE UD. UNA FRECUENCIA URINARIA DURANTE EL DÍA DE...?

- a) 1 a 4 veces/día = 0 puntos
- b) 5 a 10 veces/día = 1 puntos
- c) Más de 10 veces/día = 2 puntos

NOCTURIA Y CALIDAD DE VIDA

2. ¿SE DESPIERTA UD. A ORINAR DURANTE LA NOCHE (NOCTURIA), CON EL FASTIDIO DE INTERRUMPIR SU SUEÑO HABITUAL Y EL DE SU PAREJA...?

- a) No se despierta para orinar = 0 puntos
- b) de 1 a 3 veces por noche = 1 puntos
- c) más de 4 veces por noche = 2 puntos

MIDE ANTECEDENTE PERSONAL Y TIEMPO CON LA CONDICION HIPERACTIVA

3. ¿HA NOTADO UD, QUE DESDE SU INFANCIA HA ORINADO FRECUENTEMENTE (SI SE COMPARA CON LA GENTE QUE LO RODEA)?

- a) No lo ha notado = 0 puntos
- b) Creo que si = 1 puntos
- c) Francamente si = 2 puntos

FRECUENCIA-CALIDAD DE VIDA

4. ¿LA FRECUENCIA URINARIA REPRESENTA PARA UD. Y PARA SU FAMILIA UN ASPECTO NEGATIVO EN EL QUEHACER DE SU VIDA DIARIA (SOCIAL, FAMILIAR PROFESIONAL-LABORAL)?

- a) No = 0 puntos
- b) En ocasiones = 1 puntos
- c) Francamente si = 2 puntos

URGENCIA MICCIONAL

5. ¿SIENTE UD. QUE CUANDO LE DAN GANAS DE ORINAR DEBE IR URGENTEMENTE AL BAÑO, YA QUE PODRÍA ORINARSE SI NO LO HICIERA?

- a) No = 0 puntos
- b) En ocasiones = 1 puntos
- c) Francamente si = 2 puntos

URGENCIA Y STATUS VESICAL

6. ¿SIENTE UD. UNA URGENTE NECESIDAD DE ORINAR CUANDO.....?

- a) Tiene la vejiga llena = 0 puntos
- b) Tiene la vejiga con poquísima cantidad de orina = 1 puntos
- c) En ambas eventualidades = 2 puntos

URGENCIA Y ACOMODACION VESICAL

7. ¿PUEDE UD. RETARDAR (POSPONER) FÁCILMENTE SU ACTO DE ORINAR?

- a) Si = 0 puntos
- b) en ocasiones = 1 punto
- c) nunca puedo posponer el acto de orinar = 2 puntos

URGENCIA-CALIDAD DE VIDA PERSONAL

8. ¿LA URGENCIA URINARIA REPRESENTA PARA UD. UN FACTOR NEGATIVO Y DE DETERIORO EN SU CALIDAD DE VIDA DIARIA (FAMILIAR, SOCIAL , PROFESIONAL-LABORAL)?

- a) No = 0 puntos
- b) en ocasiones = 1 punto
- c) francamente si = 2 puntos

URGENCIA E INCONTINENCIA DE URGENCIA COMO ANTECEDENTE PERSONAL

9. ¿RECUERDA UD. EN SU INFANCIA-JUVENTUD HABER TENIDO EPISODIOS DE URGENCIA URINARIA ACOMPAÑADA DE PERDIDA DE ORINA (INCONTINENCIA URINARIA)?

- a) No ocurría = 0 puntos
- b) Ocurría rara vez = 1 puntos
- c) Ocurría frecuentemente = 2 puntos

ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPERACTIVIDAD VESICAL

10. ¿TIENE UD. FAMILIARES DIRECTOS (MADRE, PADRE, HERMANOS, ABUELOS) CON TRASTORNOS DE URGENCIA-FRECUENCIA URINARIA?

- a) No = 0 puntos
- b) creo que si = 1 punto
- c) francamente si = 2 puntos

INCONTINENCIA URINARIA

11. ¿PIERDE UD. ORINA (INCONTINENCIA URINARIA) ?

- a) Nunca = 0 puntos
- b) En ocasiones = 1 puntos

c) Constantemente = 2 puntos

INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO Y CIRCUNSTANCIAS QUE LA RODEAN

12. CUANDO UD. PIERDE ORINA (INCONTINENCIA URINARIA) SUCEDE EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS (PARTE I) ?

a) No pierdo orina = 0 puntos

b) Sin estar relacionado con ningún esfuerzo (sin previo aviso) = 1 punto

c) Al hacer grandes esfuerzos = 1 punto

d) Al hacer pequeños esfuerzos (tos, estornudo, risa) = 2 puntos

INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA Y CIRCUNSTANCIAS QUE LA RODEAN

13. ¿CUANDO UD. PIERDE ORINA (INCONTINENCIA URINARIA) SUCEDE EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS (PARTE II)?

a) no pierdo orina = 0 puntos

b) relacionado con circunstancias como tocar agua, estar en casa, entrar a su casa, relacionado con la actividad sexual, siempre relacionado con la sensación de urgencia urinaria = 2 puntos

(Cualquier respuesta de la opción b) vale por igual, y no se debe repetir la sumatoria, aunque tenga positiva varias de las preguntas. Una o todas valdrán por 2 puntos)

VOLUMEN DE INCONTINENCIA URINARIA

14. ¿CUANDO UD. PIERDE ORINA ?

a) Es ocasionalmente y en pequeñas gotas = 0 puntos

b) Se moja su ropa íntima en poca cantidad = 1 punto

c) Se moja la ropa y o sus piernas = 1 punto

d) Moja el piso = 2 puntos

INCONTINENCIA URINARIA Y MOMENTO DEL DIA DE OCURRENCIA

15. ¿EN QUE MOMENTO DEL DIA HA NOTADO UD. QUE PIERDE ORINA (INCONTINENCIA URINARIA)?

a) No pierdo orina = 0 puntos

b) Sólo de día = 1 punto

c) Sólo de noche = 1 punto

d) De día y de noche = 2 puntos

ANTECEDENTES FAMILIARES DE LA PATOLOGIA (INCIDENCIA FAMILIAR)

16. ¿TIENE UD. FAMILIARES DIRECTOS (MADRE, PADRE, HERMANOS, ABUELOS) CON TRASTORNOS DE INCONTINENCIA URINARIA?

a) no = 0 puntos

b) creo que si = 1 punto

c) francamente si = 2 puntos

INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA Y CALIDAD DE VIDA

17. ¿LOS EPISODIOS DE INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA LO HAN AFECTADO NEGATIVAMENTE EN SU CALIDAD DE VIDA DIARIA (FAMILIAR, SOCIAL, PROFESIONAL-LABORAL)?

a) no = 0 puntos

b) en ocasiones = 1 punto

c) francamente si = 2 puntos

ANTECEDENTES DE ENURESIS POSIBLEMENTE ASOCIADA A HIPERACTIVIDAD

18. ¿HASTA QUE EDAD SE ORINÓ UD. EN LA CAMA, SIN HABER TENIDO NUNCA CONTROL DE SU ORINA ?

a) nunca se orinó en la cama = 0 puntos

b) hasta los 3 años = 0 puntos

c) hasta los 18 años = 1 punto

d) todavía se orina en la cama = 2 puntos

INCONTINENCIA URINARIA Y ACTIVIDAD ÍNTIMA

19. PIERDE UD. ORINA EN SUS RELACIONES ÍNTIMAS (CONTACTO SEXUAL) Y CON ELLO TIENE UD. AFECTADA SU ACTIVIDAD ÍNTIMA?

a) no = 0 puntos

b) en ocasiones = 1 punto

c) siempre sucede = 2 puntos

SINTOMAS DE HIPERACTIVIDAD EN RELACION A AFECTACION DE CALIDAD DE VIDA Y POR ENDE INTENCIONES SERIAS EN RESOLVER SU SITUACION

20. ¿SI UD. PRESENTA URGENCIA URINARIA, FRECUENCIA URINARIA, NOCTURIA E INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA, LE GUSTARÍA ELIMINAR DICHOS SÍNTOMAS CON ALGUNA MODALIDAD DE TRATAMIENTO?

a) no = 0 puntos

b) creo que si = 1 punto

c) francamente si = 2 puntos

SINTOMAS DE HIPERACTIVIDAD EN GENERAL Y AFECTACION DE CALIDAD DE VIDA

21. ¿UD. HA NOTADO QUE LOS SÍNTOMAS DE FRECUENCIA URINARIA, URGENCIA URINARIA, NOCTURIA E INCONTINENCIA URINARIA LO(A) HAN AFECTADO NEGATIVAMENTE EN SU NIVEL

www.bdigital.ula.ve

DE ENTUSIASMO VITAL, EN SUS RELACIONES SEXUALES, EN LA PARTICIPACIÓN ACTIVA EN SU TRABAJO, EN SUS FUNCIONALES O ROLES SOCIALES O FAMILIARES?

- a) no = 0 puntos
- b) creo que si = 1 punto
- c) francamente si = 2 puntos

MODIFICACION DE SU COMPORTAMIENTO DIARIO POR LA PRESENCIA DE HIPERACTIVIDAD VESICAL

22. ¿PLANEA UD. SUS ACTIVIDADES RECREATIVAS (VIAJES, VISITAS A CENTROS COMERCIALES, VISITAS A RESTAURANTES, VISITAS A PARQUES) DE ACUERDO A LA DISPONIBILIDAD O NO DE CONTAR CON BAÑOS ADECUADOS QUE ESTÉN A SU ALCANCE, EN CASO DE URGENCIA URINARIA?

- a) no = 0 puntos
- b) creo que si = 1 punto
- c) francamente si = 2 puntos

INTENSIDAD DE LA INCONTINENCIA URINARIA

23. ¿UTILIZA UD. PROTECCIÓN PARA SUS PERDIDAS URINARIAS (PAÑALES U OTROS ADITAMENTOS)?

- a)no = 0 puntos
- b)si = 2 puntos

INTERES Y MOTIVACION EN BUSCAR ATENCION MÉDICA

24. ¿HA BUSCADO UD. ATENCIÓN MÉDICA PARA SU PROBLEMA URINARIO?

- a) no= 0 puntos
- b) si= 2 puntos

MIDE LA ATENCION MÉDICA QUE HAN RECIBIDO ESTE TIPO DE PACIENTES

25. ¿HA RECIBIDO UD. TRATAMIENTO MEDICO PARA SU PROBLEMA URINARIO?

- a)no= 0 puntos
- b)si= 2 puntos

REPERCUSION DE LA H.V SOBRE SU ESFERA PROFESIONAL

26. ¿HA TENIDO QUE CAMBIAR DE TRABAJO U OFICIO POR SU PROBLEMA URINARIO?

- a) no= 0 puntos
- b) si= 2 puntos

PUNTUACION FINAL

Afectación leve (mínima) de su calidad de vida (QOL) = 0 a 10 puntos

Afectación moderada de su calidad de vida (QOL) = 11 a 26 puntos

Afectación intensa de su calidad de vida (QOL) = 27 a 52 puntos