

TRATAMIENTO DE LA HIPERACTIVIDAD DEL DETRUSOR CON CLORHIDRATO DE OXIBUTININA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dr. Ramírez, Daniel* - Dr. Schneider, Javier - Dr. Fisch, Enrique

Resumen

Se estudiaron 17 pacientes, 10 hombres y 7 mujeres, con diagnóstico de esclerosis múltiple, que presentaron indistintamente sintomatología vesical irritativa u obstructiva, en los que se demostró la presencia de detrusor hiperactivo.

La hiperactividad del detrusor fue tratada con clorhidrato de oxibutinina 15 mg/día, durante 15 días. Se realizaron controles clínicos y urodinámicos el día 15.

Con el clorhidrato de oxibutinina, los parámetros miccionales se modificaron. La frecuencia miccional y la nicturia disminuyeron en forma altamente significativa.

La incontinencia de orina de urgencia y el número de paños utilizados disminuyeron, pero no tan significativamente.

Sin embargo no se registró ningún cambio en la micción imperiosa. Los parámetros cistométricos sufrieron mayor modificación. El volumen vesical con el primer deseo, la capacidad vesical, el volumen de comienzo de las CNI y la orina residual aumentaron significativamente. La presión de los CNI disminuyeron en forma significativa. Los cambios mencionados se interrelacionan entre sí. Siete (41 %) pacientes presentaron efectos secundarios. El más común fue sequedad de boca.

El clorhidrato de oxibutinina es un compuesto amonio terciario, que exhibe un quinto de la actividad anticolinérgica de la atropina, cuya efectividad sobre la hiperactividad del detrusor en pacientes con esclerosis múltiple queda evidenciada en nuestro trabajo.

Introducción

La esclerosis múltiple es una patología neurológica de etiología desconocida, que se caracteriza por la formación de placas o áreas de desmielinización en diversas zonas del Sistema Nervioso Central. La evolución de esta enfermedad es de difícil predicción, pero por lo general evoluciona con la instalación de nuevas placas en diferentes áreas del SNC.

La incidencia de los síntomas miccionales en la esclerosis múltiple ha sido bien documentada. Los síntomas miccionales son la mayor fuente de morbilidad en la esclerosis múltiple, afectando de 54 a 80 % de los pacientes.^(1, 2) Dichos síntomas forman parte del complejo sintomático inicial en aproximadamente 10 % de los pacientes o como consulta aislada en 24 %.⁽¹⁾

Bradley y col.⁽³⁾ hallaron que la incidencia de incontinencia de orina (I.O.) fue mayor en las mujeres (70 %) que en los hombres (38 %), siendo estos resultados estadísticamente significativos en el grupo de pacientes con esclerosis múltiple por ellos estudiados.

Blaivas y col.⁽⁴⁾ describieron que sobre 67 pacientes de ambos sexos, 39 % presentó síntomas miccionales irritativos; 19 %, síntomas obstructivos, y 48 %, ambos. En este estudio se encontró que de los 67 pacientes, 72 % presentaron hiperactividad del detrusor aislada o formando parte de disinerxia vesicoesfinteriana.

Recientemente, Petersen y col.⁽⁵⁾ hallaron que la hiperactividad del detrusor se observó en 78 % de 73 pacientes con esclerosis múltiple.

De esto se deduce que la hiperactividad del detrusor es la responsable tanto de los síntomas miccionales irritativos como de la I.O. en pacientes con esclerosis múltiple.

El clorhidrato de oxibutinina es un compuesto amonio terciario, con efectos anticolinérgicos y una acción espasmolítica directa sobre el músculo liso de la vejiga.

Diokno y Lapidés⁽⁶⁾ describieron una mejoría sintomática con clorhidrato de oxibutinina en 75 % de los pacientes con vejiga neurogénica debida a patología neurológica variable.

No existen en la literatura trabajos que relacionen el clorhidrato de oxibutinina con una patología neurológica determinada.

Debido a esto, el propósito de nuestro trabajo es el de evaluar el resultado terapéutico del clorhidrato de oxibutinina sobre la hiperactividad del detrusor en pacientes con esclerosis múltiple.

Material y métodos

Se estudiaron 17 pacientes, 10 hombres y 7 mujeres, derivados de varios centros neurológicos con diagnóstico de esclerosis múltiple, cuya edad osciló entre los 23 y 75 años (x 43,7 años), en los que se demostró la presencia de detrusor hiperactivo. La evolución de la enfermedad neurológica de base varió entre 1 y 12 años (x 3,8 años).

Los pacientes presentaron indistintamente sintomatología irritativa vesical (polaquiuria, micción imperiosa, nocturia), e I.O. de urgencia, como sintomatología obstructiva. La duración de estos síntomas osciló entre 4 meses y 8 años (x 2,5 años).

Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

- 1) que la sintomatología se debiera a hiperactividad del detrusor;
- 2) que la complacencia del detrusor fuera normal;
- 3) que no existiera infección urinaria, litiasis vesical ni reflujo vesicoureteral;
- 4) que no existiera patología renal ni hepática preexistente, como tampoco contraindicaciones para la administración de drogas anticolinérgicas;
- 5) que las mujeres no estuvieran embarazadas;
- 6) el consentimiento de los pacientes a quienes se les explicó el plan a seguir.

De los 17 pacientes, en el momento del estudio, 7 presentaron paraparesia de miembros inferiores; 2, monoparesia de miembros inferiores; 4 pacientes que tenían paraplejía fláccida y otros 4 paraplejía espástica.

De estos pacientes, a su vez, 3 presentaron distalía y 1 tenía trastornos de la sensibilidad en miembros superiores.

Desde el punto de vista urológico, 4 pacientes presentaron disineria vesicoesfinteriana, coincidiendo con la paraplejia espástica; en 5 pacientes se diagnosticó obstrucción a nivel del cuello vesical, 3 pacientes presentaron hipertrofia benigna de la próstata; y 1 paciente refirió adenomectomía 8 años antes.

De los 17 pacientes, 11 nunca habían recibido tratamiento por la hiperactividad del detrusor, mientras que 6 pacientes habían sido tratados con bromuro de emepronio y bromuro de propantelina, indistintamente, mejorando su sintomatología. De estos 6 pacientes, 3 debieron suspender la medicación (2 con bromuro de emepronio y 1 con bromuro de propantelina) por efectos secundarios importantes. Los otros pacientes accedieron a suspender dichas drogas y a participar de este estudio luego de 1 mes sin medicación.

Para ajustarse a los criterios de inclusión, los pacientes fueron estudiados con urocultivo, urograma excretor, cistouretrografía miccional en posición oblicua, hemograma, uremia, creatinina y hepatograma.

A los pacientes que presentaron patrón urodinámico de obstrucción infravesical se les realizó uretrocistoscopia.

En todos los pacientes se realizó cistometría de agua, obteniendo la presión del detrusor por sustracción, con registro simultáneo de la actividad electromiográfica del esfínter anal externo. Para realizar estos exámenes se utilizó un equipo DISA 2100.

El llenado vesical se realizó en todos los casos con solución fisiológica a temperatura ambiente, utilizando velocidad media de infusión, con los pacientes en posición de pie, sentados o en decúbito dorsal, de acuerdo con el sexo y al grado de alteraciones motoras periféricas. La hiperactividad del detrusor fue definida de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Continencia.

El diseño del estudio consistió, una vez que los pacientes fueran seleccionados, en el registro de los parámetros cistométricos a analizar, y en la obtención de los parámetros miccionales, confeccionando para ello una tarjeta miccional, previamente impresa, durante 3 días consecutivos antes de comenzar el período de droga activa. Finalizado el período de registro de datos basales, se inició el período de tratamiento, con clorhidrato de oxibutinina 15 mg por día, repartidos en 3 tomas, durante 15 días.

Se indicó a los pacientes la confección de otra tarjeta miccional los días 12, 13 y 14 del período de tratamiento, y en el día 15 se realizó el examen urodinámico de control.

Los parámetros miccionales que se obtuvieron en ambos períodos fueron: frecuencia miccional, I.O. de urgencia imperiosa, nocturia y el número de casos absorbentes utilizados; realizando para ello la suma de todos los episodios miccionales ocurridos durante 3 días, en general (frecuencia miccional), y en particular para cada uno de los parámetros.

Del examen urodinámico se obtuvieron los siguientes datos: volumen vesical con el primer deseo miccional, capacidad vesical, volumen de comienzo de las contracciones no inhibidas (CNI), presión del detrusor de dichas CNI y volumen de orina residual.

Los datos anteriormente mencionados se analizaron estadísticamente con el test de Student para diferencias pares, considerando los resultados como significativos con un valor de "p" menos o igual a 0,01.

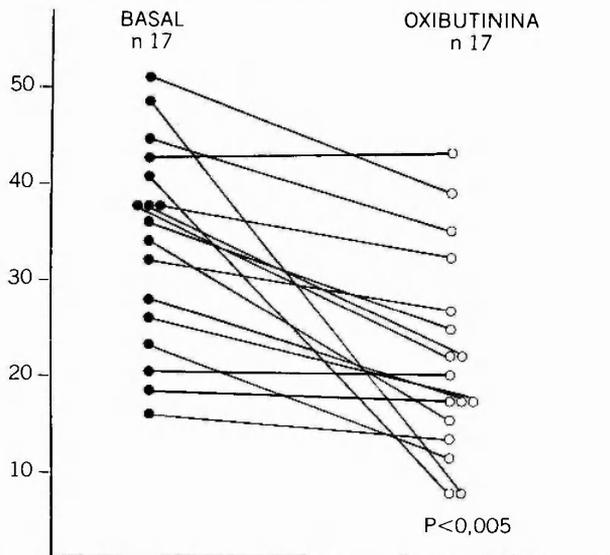
Resultados

1) Parámetros miccionales

a) Frecuencia miccional (gráf. 1)

La frecuencia miccional de los 17 pacientes durante el período basal indicó una media de 32,9 episodios durante 3 días (rango 18-51). Durante el control realizado en el período de oxibutinina la media fue de 22,2 episodios (rango 8-46). Solamente en 1 paciente aumentó la frecuencia miccional. Estos resultados fueron altamente significativos ($p < 0,005$).

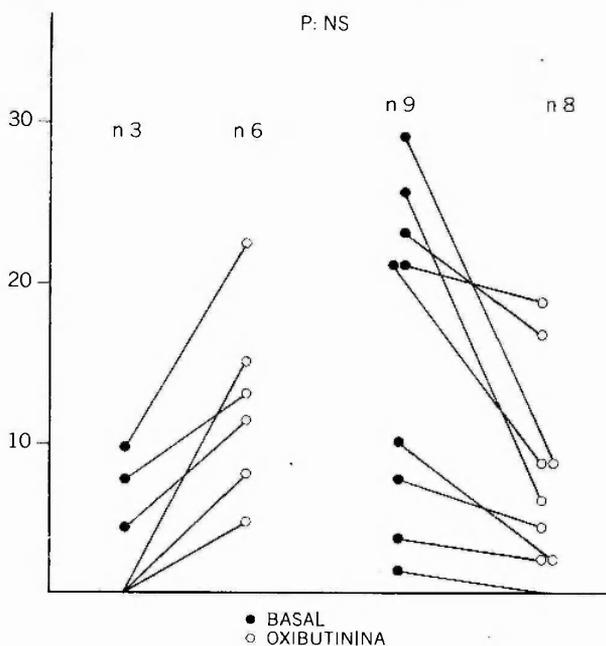
GRAFICO 1
Frecuencia miccional



b) Micción imperiosa (gráf. 2)

De los 17 pacientes, 12 (70 %) refirieron episodios de micción imperiosa durante el período basal, siendo la media de 13,3 episodios (rango 1-29). Durante el período de oxibutinina, 15 pacientes (82,3 %) presentaron urgencia miccional; en 6 aumentó el número de episodios y en 9 pacientes disminuyó. La media fue de 9,6 episodios (rango 1-23), sin que existiera diferencia estadística significativa $p = NS$.

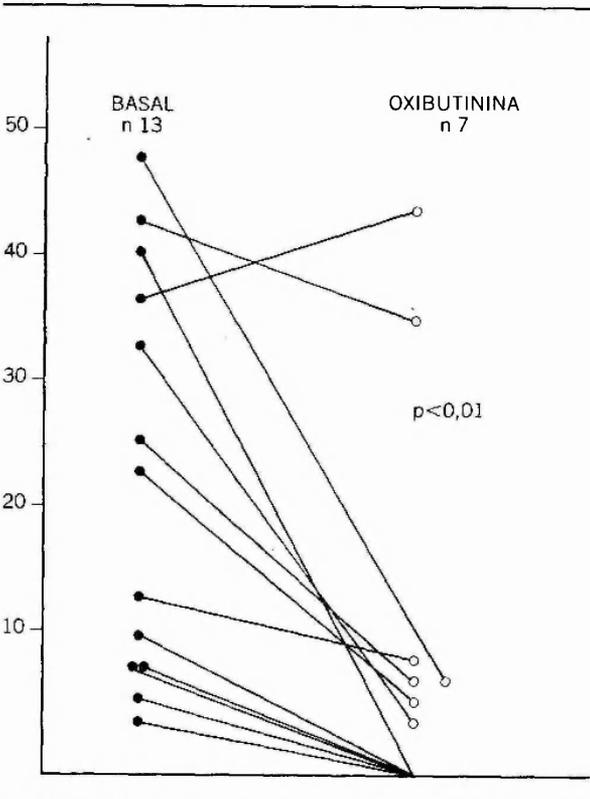
GRAFICO 2
Micción imperiosa



c) *Incontinencia de orina de urgencia* (gráf. 3)

De los 17 pacientes, 13 (76 %) tuvieron episodios de I.O. de urgencia en el período sin medicación, cuya media fue de 22 episodios (rango 3-48). Durante el tratamiento con la droga experimentada, 53 % de los 13 pacientes persistieron con I.O., de urgencia, en 6 pacientes disminuyó el número de episodios y en 1 aumentó, siendo la media de 13,7 episodios (rango 2-43). El análisis de estos resultados dio una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

GRAFICO 3
Incontinencia de orina de emergencia



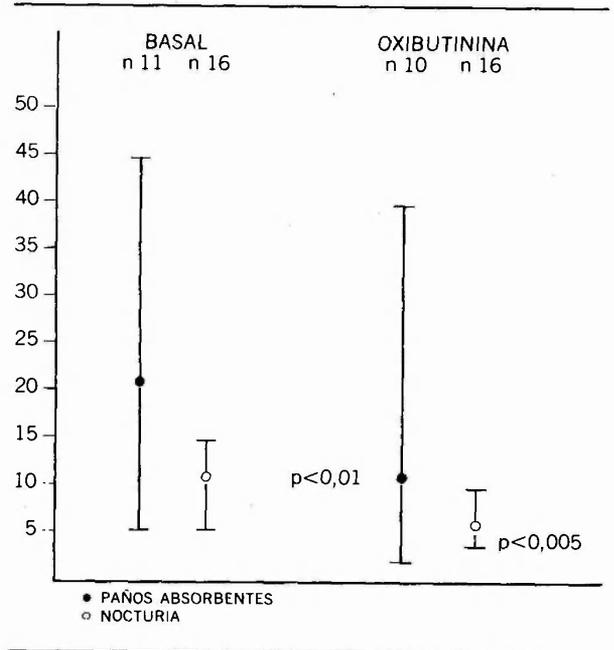
d) *Nocturia* (gráf. 4)

Dieciséis pacientes (94 %) presentaron nocturia en el período basal, con una media de 9 episodios (rango 4-14). Durante el período de ingestión de la droga, 14 de los 16 pacientes continuaron con nocturia. En 12 pacientes disminuyó el número de episodios, 2 pacientes no tuvieron cambios, en 1 paciente desapareció y en otro que no la presentó basalmente aumentó. La media de estos episodios fue de 5 (rango 2-11). Estos resultados tuvieron una diferencia estadística muy significativa ($p < 0,005$).

e) *Número de paños* (gráf. 4)

De los 17 pacientes, 11 (64 %) utilizaron paños absorbentes antes del período de tratamiento, con una media de 21,6 paños (rango 4-45). Durante el período de oxibutinina, 9 pacientes redujeron el número de paños utilizados, y en 1 paciente no hubo cambios. La media fue de 8,8 (rango 1-38). El análisis estadístico indicó una diferencia significativa ($p < 0,01$).

GRAFICO 4

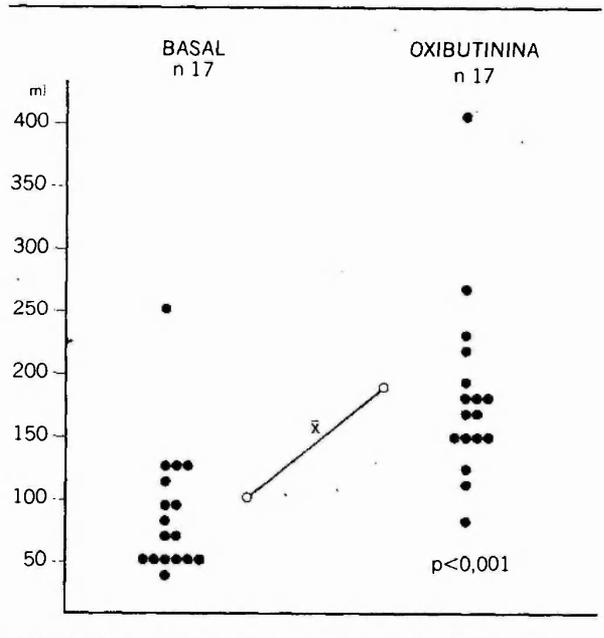


2) **Parámetros cistométricos**

a) *Volumen vesical con el primer deseo* (gráf. 5)

El volumen con que el primer deseo miccional fue percibido antes del tratamiento, en los 17 pacientes tuvo una media de 85,8 ml (rango 40-250 ml). Durante el período de la droga se registró un aumento de dicho volumen en todos los pacientes, pasando la media a 179,4 ml (rango 80-400 ml), siendo el aumento altamente significativo ($p < 0,001$).

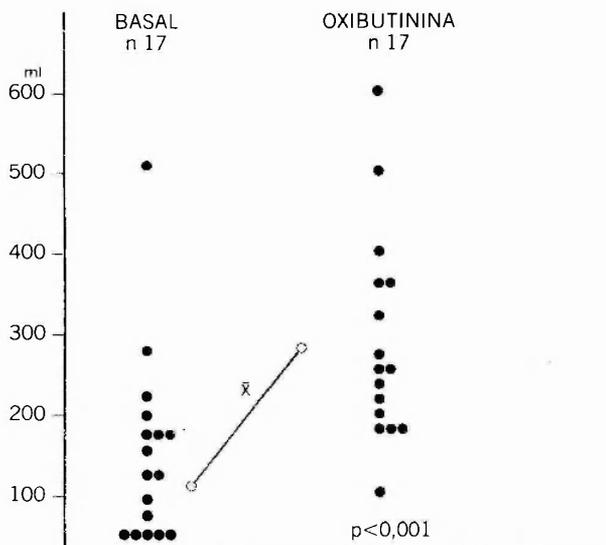
GRAFICO 5
Volumen vesical del primer deseo miccional



b) *Capacidad vesical* (gráf. 6)

El volumen de la capacidad vesical tuvo una media de 137,6 ml (rango 50-500 ml) durante el período basal. En todos los pacientes se registró un aumento en la capacidad vesical, pasando a una media de 287,6 ml (rango 80-600 ml) durante el período de oxibutinina; siendo el cambio altamente significativo ($p < 0,001$).

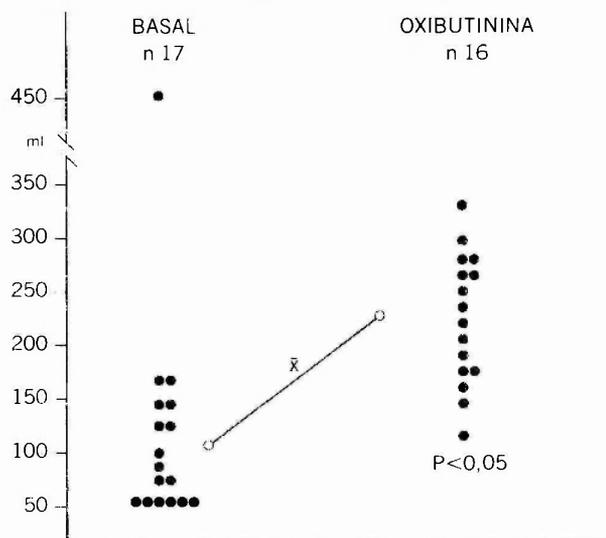
GRAFICO 6
Volumen de capacidad vesical



c) *Volumen de comienzo de las CNI* (gráf. 7)

En todos los pacientes se registraron CNI durante el llenado vesical. En los registros basales, el volumen de comienzo de dichas contracciones no inhibidas tuvo una media de 107 ml (rango 50-450 ml). En los exámenes de control durante el período de oxibutinina, las CNI en 16 pacientes, siendo la media de 211,2 ml (rango 80-330 ml), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

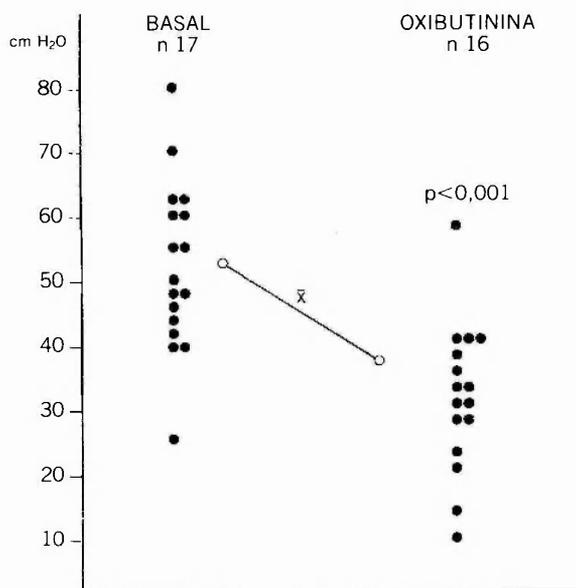
GRAFICO 7
Volumen de comienzo de las CNI



d) *Presión del detrusor en las CNI* (gráf. 8)

Las presiones del detrusor obtenidas durante las CNI en los registros basales de los 17 pacientes tuvieron una media de 52,4 cm H₂O (rango 28-80 cm H₂O). Durante el tratamiento, la media de dicha presión en los 16 pacientes en quienes se registraron CNI descendió a 31,4 cm H₂O. Estos resultados fueron altamente significativos ($p < 0,001$).

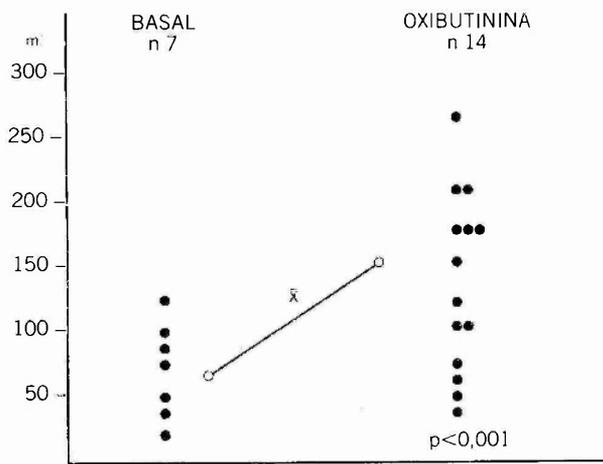
GRAFICO 8
Presión del detrusor de las CNI



e) *Orina residual* (gráf. 9)

Sólo 7 pacientes (41%), 6 hombres y 1 mujer, tuvieron orina residual durante los exámenes basales, siendo la media de 65,7 ml (rango 20-130 ml). En los controles realizados durante el tratamiento, 14 pacientes (82,3%), 8 hombres y 6 mujeres, tuvieron orina residual. La media aumentó a 137,5 ml (rango 35-200 ml). El análisis estadístico reveló una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$).

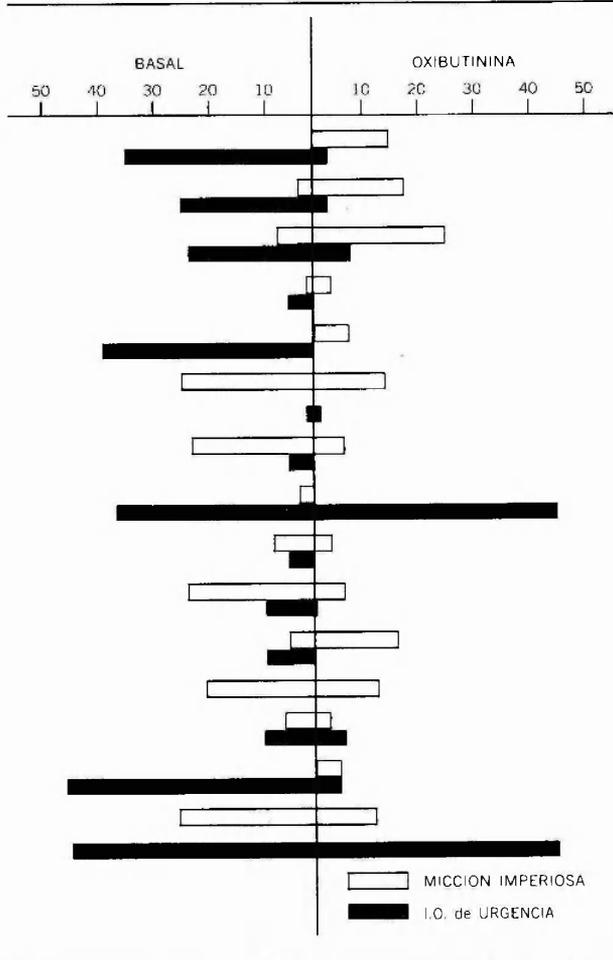
GRAFICO 9
Volumen de orina residual



3) Efectos secundarios

De los 17 pacientes, 7 (41 %) presentaron efectos secundarios, que en ningún momento obligaron a suspender la medicación. El efecto secundario más común fue la sequedad de boca, signo que lo presentaron 6 pacientes. Un paciente refirió constipación intestinal.

GRAFICO 10
Micción imperiosa vs. I.O. de urgencia en los 17 pacientes en los periodos basal y de oxibutinina



Discusión

La esclerosis múltiple puede evolucionar con remisiones, o alternando con remisiones y progresiones, o ser progresiva desde el comienzo.

Como resultado de las diferentes evoluciones, algunos pacientes podrán mantener la marcha, otros tendrán diversos disturbios en ella y otros evolucionarán hacia la paraplejía o la cuadriplejía. En el transcurso de esta enfermedad, de 54 a 80 % de los pacientes presentan alteraciones miccionales 1-2, y alrededor de 10 % debutan con sintomatología miccional.

Los síntomas miccionales se deben a alteraciones en la retención de orina (CNI, disfunción esfinteriana), o en la micción (detrusor inactivo, obstrucción infravesical), o ambas (disinergia vesicoesfinteriana), aunque la mayoría de los pacientes tienen hiperactividad del detrusor.^{4,5} Esto, sumado a la discapacidad de los pacientes con esclerosis múltiple para movilizarse producirá síntomas graves de imperiosidad y/o incontinencia de orina de urgencia, generando mayor disconfort.

El tratamiento con clorhidrato de oxibutinina en el grupo de pacientes estudiados aumentó significativamente el volumen con que el primer deseo miccional fue percibido, la capacidad vesical, el volumen de comienzo de las CNI y el volumen de orina residual. A su vez disminuyó significativamente la presión del detrusor de las CNI.

Si se correlaciona el volumen de comienzo de las CNI con la capacidad vesical y con la presión del detrusor de dichas CNI, se observa que el aumento en la capacidad vesical incide directamente en el retardo de la percepción del primer deseo miccional y en la disminución de la presión del detrusor, ya que en estos pacientes el primer deseo miccional fue coincidente con las CNI en el período basal. De los 17 pacientes, 1 cuya capacidad vesical aumentó a 600 ml durante el tratamiento, refirió el primer deseo miccional con 500 ml sin CNI.

En contraposición, en otro paciente la capacidad vesical sólo aumentó 300 ml durante el tratamiento, refiriendo el primer deseo miccional con CNI sin que se observen cambios en la presión del detrusor.

El volumen de orina residual no sólo aumentó significativamente en los pacientes con orina residual durante el tratamiento.

Esto está directamente relacionado con el aumento observado en la capacidad vesical y en la disminución de la presión del detrusor.

De los 10 hombres estudiados, 8 tenían obstrucción infravesical. De éstos, 6 presentaron orina residual en el examen basal, mientras que los 8 tuvieron orina residual durante el tratamiento.

Los cambios observados en los parámetros cistométricos fueron debidos al efecto anticolinérgico del clorhidrato de oxibutinina, provocado por inhibición de la acción muscarínica de la acetilcolina sobre el músculo liso vesical.⁽⁸⁾

Lisch⁽⁹⁾ ha demostrado que el clorhidrato de oxibutinina exhibe un quinto de la actividad anticolinérgica de la atropina, sin que se hayan observado efectos antinicotínicos o gangliopléjicos.

Thompson y col.⁽⁹⁾ demostraron que el clorhidrato de oxibutinina disminuye la presión del detrusor a menos de la mitad, en pacientes con vejiga neurogénica a quienes se les produjo CNI por administración de betanechol.

Los efectos espasmolíticos del clorhidrato de oxibutinina han sido demostrados por investigaciones *in vitro*,⁽⁶⁾ observándose la capacidad de este compuesto para bloquear las contracciones provocadas por el clorhidrato de bario en presencia de bloqueadores neuromusculares, suprimiendo a su vez la contracción muscular inducida por la histamina.

Ninguno de los pacientes en nuestro grupo presentó síntomas irritativos causados por infección urinaria ni por la presencia de catéter uretral permanente, por lo que los efectos espasmolíticos de la oxibutinina no fueron estudiados.

Los cambios producidos por la oxibutinina en los parámetros cistométricos modificaron los parámetros miccionales de los pacientes.

La disminución observada en la frecuencia miccional ($p < 0,005$), se interpreta debida al aumento significativo de la capacidad vesical, como del volumen de comienzo de las CNI, y a la disminución de la presión del detrusor en las CNI.

La disminución estadísticamente significativa, observada en la nocturia ($p < 0,005$), estaría relacionada a las mismas causas.

El número de pacientes que refirieron micción imperiosa durante el tratamiento aumentó en comparación con el período basal. Del análisis surge que de los 15 pacientes en quienes persistió la micción imperiosa, en 6 aumentó el número de episodios y en 9 disminuyó. A su vez la media de los episodios ocurridos durante el tratamiento disminuyó, pero a pesar de esto, las modificaciones observadas no fueron estadísticamente significativas.

Estos resultados deben analizarse juntamente con el cambio observado en la I.O. de urgencia durante el tratamiento (gráf. 10). Los episodios de I.O. de urgencia disminuyeron significativamente ($p < 0,01$), pero lo más importante es la disminución observada del número de pacientes que la presentaron. De los 13 pacientes que presentaron el síntoma I.O. de urgencia en forma basal, sólo persistió en 7. De éstos, 6 pacientes disminuyeron los episodios de I.O. de urgencia, mientras que en 1 paciente aumentaron.

Lo más interesante de esto es que en los 6 pacientes en quienes disminuyeron los episodios de I.O. se observó un aumento de los episodios de micción imperiosa, y en los 6 pacientes en los que la I.O. de urgencia desapareció, se observó una disminución de la micción imperiosa.

Esta observación indica que el aumento del número de pacientes con micción imperiosa está directamente relacionada con la disminución o la desaparición de la I.O. de urgencia, lo que permite concluir que el cambio de un síntoma por otro menos grave es una expresión de mejoría. Esto, a su vez, está apoyado por la disminución significativa en la media del número de paños absorbentes utilizados, a pesar de la subjetividad que puede influir en este parámetro.

Kinn y col.⁽¹⁰⁾ estudiaron pacientes con esclerosis múltiple que presentaron hiperactividad del detrusor, realizando pruebas farmacológicas con administración de atropina intravenosa, aumentando la dosis en forma progresiva. Los resultados indicaron que la atropina disminuyó la amplitud y frecuencia de las CNL, y aumentó la capacidad vesical en forma significativa luego de administrar 2 µg/kg de atropina. A su vez, en esta situación experimental sobre 14 pacientes, la I.O. desapareció en 6 pacientes, disminuyó en 4, en 3 pacientes no se registraron cambios, y en 1 la I.O. empeoró.

Recientemente, Gu y col.⁽¹¹⁾ estudiaron biopsias de detrusor de pacientes con esclerosis múltiple, con inmunohistoquímica utilizando antisero S-100. Estas biopsias fueron controladas con

otras de pacientes normales y de pacientes con hiperactividad del detrusor sin causa neurológica. Estos autores hallaron una inmunorreactividad significativamente aumentada del S-100 en el detrusor de los pacientes con esclerosis múltiple comparada con los controles, dando una apariencia de hiperplasia de células de Schwann.

Esta hiperplasia usualmente ocurre luego de la destrucción o reparación neuronal, o desmielinización, indicando que existe lesión nerviosa local, por lo que los síntomas vesicales en pacientes con esclerosis múltiple podría deberse a dicho cambio local más que a cambios en el sistema nervioso central.

Si bien se necesitan mayores investigaciones en este campo, el hecho es que las drogas anticolinérgicas exhiben importantes resultados en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor en pacientes con esclerosis múltiple, lo que habitualmente no es observado en el tratamiento de vejigas neurogénicas generadas por otras causas (traumatismo medular, mielitis transversa).

Nuestros resultados, utilizando clorhidrato de oxibutinina, compuesto amonio terciario que posee un quinto de la actividad anticolinérgica de la atropina, fueron similares a los de Kinn y col.⁽¹⁰⁾

Los efectos del clorhidrato de oxibutinina sobre la hiperactividad del detrusor provocada por esclerosis múltiple, nos permite contar con una droga de escasa actividad anticolinérgica para el mejor manejo de estos pacientes.

Bibliografía

1. Miller, H.; Simpson, C. A.; Yeates, W. K.: "Bladder dysfunction in multiple sclerosis". *Brit. Med. J.*, 1:1265, 1965.
2. Summers, J. L.: "Neurogenic bladder in women with multiple sclerosis". *J. Urol.*, 120:555, 1978.
3. Bradley, W. E.; Logothetis, J. L.; Timm, G. W.: "Cystometric and sphincter abnormalities in multiple sclerosis". *Neurology*, 22:1131, 1973.
4. Blaivas, J. G.: "Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis". *Neurology*, 30 (2):12, 1981.
5. Petersen, T.; Pedersen, E.: "Neurodynamic evaluation of voiding dysfunction in MS". I.C.S. Proceedings, XIII Annual Meeting, p. 316-317, Aachen, 1983.
6. Diokno, A. C.; Lapidus, J.: "Oxibutinina: A new drug with analgesic and anticholinergic properties". *J. Urol.*, 108:307-309, 1972.
7. Dimitrijevic, M. R.; Sherwood, A. M.: "Spasticity: Medical and surgical management". *Neurology*, 30 (2):19-27, 1980.
8. Lisch, P. M.: "Oxibutinina: A musculotropic, spasmolytic drug with moderate anticholinergic effect". *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 2:156, 1965.
9. Thompson, J. M.: "Oxibutinina in bladder spasms, neurogenic bladder and enuresis". *Urology*, 8:452-454, 1976.
10. Kinn, A. C.; Nergardh, A.; Sidén, A.: "Bladder and urethral pressures during bladder filling in patients with multiple sclerosis and urge incontinence". I.C.S. Proceedings, XIV Annual Meeting, p. 398-399, Innsbruck, 1984.
11. Gu, J.; Islam, K. N.; Hemir, M.; Deane, A. M.; Ewing, R.; Polak, J. M.: "S-100 and bladder disorder in patients with multiple sclerosis". *American Meeting Proceedings*, p. 220 A, 1984.