

Uso de la Toxina Botulínica tipo A en la retención crónica de orina por disinergia detrusor esfínter externo y por micción disfuncional

Use of botulinum toxin A injection for the management of chronic urinary retention caused by detrusor-external sphincter dyssynergia

Dres. Garrido, Gustavo*;
Del Sordo, Martín;
Montiel, Raúl;
Medrano, Andrés;
Staneloni, Esteban;
Tridente, Hernán;
Sanguinetti, Horacio;
Mazza, Osvaldo.

Introducción: El uso de la toxina botulínica tipo A (BoNT-A) se ha transformado en una alternativa en el tratamiento de la disinergia detrusor esfínter externo (DDEE) y en la Micción Disfuncional (MD).

Materiales y Métodos: Desde noviembre de 2003 hasta junio de 2007 se trataron 12 pacientes en el Hospital de Clínicas "José de San Martín", Centro de Urología CDU y FLENI, 9 pacientes que presentaban diagnóstico de DDEE neurogénicos y 3 pacientes con hiperactividad del piso pelviano no neurogénico y MD. Cinco pacientes eran mujeres y 7 varones, y todos realizaban cateterismo intermitente limpio para vaciar su vejiga. El promedio de edad fue de 39 años (rango de 26 a 56 años). Todos los pacientes fueron evaluados mediante estudio urodinámico con medición de actividad eléctrica de piso perineal con electrodos de contacto y 4 de ellos con videourodinamia siempre utilizando el equipo ECUD (Medware)[®] aplicando las Guías de Buenas Prácticas Urodinámicas de la Sociedad Internacional de la Continencia. Los varones fueron inyectados por vía endoscópica con catéter aguja de *Williams 7Fr* y cistoscopio rígido *Storz 20Fr* y las mujeres por vía periuretral. En todos los casos se realizaron 3 sitios de punción en horas 12, 5 y 7 aplicando 1 ml por punción (33,3 U por ml). Como control se evaluó el residuo postmiccional por cateterismo, y recién una vez que el residuo disminuyó a menos de 100 ml en más de 5 oportunidades consecutivas se indicó la suspensión del cateterismo.

Resultados: Ocho pacientes abandonaron el cateterismo debido al efecto terapéutico de la BoNT-A que comienza a las 48 horas de aplicado, se consolida a las 2 semanas y se extiende hasta 6 meses. La única complicación fueron 2 varones con hematuria transitoria.

Conclusiones: La aplicación de 100 U de BoNT-A en esfínter externo uretral disinérgico neurogénico o disfuncional por hiperactividad del piso pelviano permitió el abandono del cateterismo intermitente en el 66,6% de los pacientes, facilitando el restablecimiento de la micción, ya sea por relajación perineal, maniobras de *Credé* o de *Valsalva*. Por lo expuesto, lo consideramos un tratamiento efectivo en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Toxina Botulinica tipo A; Disinergia detrusor-esfínter externo.

Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina.

* *Conflicto de Intereses:*
El Dr. Gustavo Garrido es consultor de Allergan S.A.

Introduction: The use of botulinum toxin A (BTX-A) has become an excellent alternative in the treatment of overactive bladder and detrusor-external sphincter dyssynergia.

Methods: Between November 2003 and June 2007 12 patients were treated in the Hospital de Clínicas "Jose of San Martin", Centro de Urología CDU and FLENI. 9 patients were diagnosed as neu-

rogenic detrusor-external sphincter dyssynergia (NDED) and 3 patients had non neurogenic pelvic floor hyperactivity. 5 patients were women and 7 men, and all used clean intermittent catheterism to drain their bladder. Average age was 33.3 years (26 to 45 years). All patients were evaluated by urodynamics with measurement of electrical activity of perineal floor with contact electrodes and 4 of them with videourodinamics always using ECUD (Medware)[®] equipment applying the Good *Urodynamic Practices Guidelines* from the International Society of Continence. Men were injected endoscopically with a *Williams* needle catheter (7Fr) and a *Storz* 20Fr rigid cystoscope and women by paraurethral injection. In all the cases 3 puncture sites in hours 12, 5 and 7 were made, applying 1 milliliter total (33.3 by milliliter). We evaluated the residual volumes after bladder catheterism, and once the volume was less than 100 milliliter in more than 5 consecutive opportunities the catheterism was suspended.

Results: Eight patients suspended the catheterism due to the therapeutic effect of BTX-A which begins 48 hs post application, consolidates 2 weeks later and extends up to 6 months. The only complication was 2 men with hematuria that were transitory.

Conclusions: The application of 100 U of BTX-A in the neurogenic or non neurogenic dyssynergic urethral external sphincter allowed the suspension of intermittent catheterism in 66.6% patients. The restoration of the urine flow was achieved by perineal relaxation, *Credé* or *Valsalva*. We considered this an effective treatment in these patients.

KEY WORDS: Botulinum toxin A; Detrusor-external sphincter dyssynergia.

INTRODUCCIÓN

El uso de la toxina botulínica tipo A (BoNT-A) se ha transformado en los últimos años en una alternativa para el tratamiento de las alteraciones del vaciado en los pacientes con disiner-gia detrusor esfínter externo (DDEE).

En las lesiones medulares completas con déficit motor de miembros superiores que imposibilitan el autocateterismo intermitente, la esfínterotomía endoscópica asociada con el uso de un colector urinario es una de las terapéuticas de elección. La posibilidad de realizar esfínterotomías químicas y reversibles con BoNT-A, con el fin de no lesionar el esfínter en forma definitiva, y en espera de una rehabilitación adecuada que permita el uso de las manos para realizar el autocateterismo intermitente, ofrecería una oportunidad de mayor aceptación por parte de los pacientes.

Cuando las lesiones son incompletas, los progresos tales como la deambulación y la recuperación de la sensibilidad, posiblemente alienten a los pacientes para alcanzar una micción más natural, por lo tanto querrán sumar a esos progresos la suspensión del cateterismo.

Cuando los pacientes presentan enfermedades neurológicas degenerativas como la Esclerosis Múltiple en

donde la evolutividad de su enfermedad determina la aparición de retención urinaria por DDEE, la necesidad de cateterismo resulta penosa para los pacientes, sobre todo si además afecta sus miembros superiores, obligándolos a la asistencia de terceros para realizar el cateterismo intermitente.

Esto se hace más evidente en los pacientes no neurogénicos que presentan retención urinaria por hiperactividad del piso pelviano con Micción Disfuncional (MD) donde su principal problema es el vaciado vesical y éste afecta negativamente en su calidad de vida.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población

Desde noviembre de 2003 hasta junio de 2007 hemos llevado a cabo en el Hospital de Clínicas "José de San Martín", y en 2 instituciones privadas un estudio prospectivo, no randomizado y sin control de placebo.

Se trataron 12 pacientes, 5 mujeres y 7 varones. El promedio de edad fue de 39 años (rango 26-56 años).

Nueve pacientes presentaban diagnóstico de Disiner-gia Detrusor Esfínter Externo (DDEE) de causa neurogénica y 3 pacientes Micción Disfuncional

(MD) por hiperactividad del piso pelviano de origen no neurogénico.

De los 9 pacientes neurogénicos, 3 eran por traumatismo raquímedular suprasacral completo, 5 incompletos y 1 por esclerosis múltiple.

Los mielolesos completos y la paciente con esclerosis múltiple realizaban cateterismo intermitente asistido, y los incompletos lo hacían por sus propios medios (autocateterismo).

Las 3 pacientes con Micción Disfuncional realizaban autocateterismo intermitente limpio.

Todos los pacientes habían fracasado en los tratamientos conductuales, kinésicos y farmacológicos previos.

2. Evaluación

Todos los pacientes fueron evaluados mediante examen físico, cartilla miccional, función renal, orina completa y urocultivo (este último con el fin de adecuar la profilaxis antibiótica), ecografía renal y vesical, estudio urodinámico con medición de actividad eléctrica de piso perineal con electrodos de contacto y a 4 de ellos con videourodinamia. En todos los casos se utilizó un equipo ECUD (*Medware*)[®] aplicando las Guías de Buenas Prácticas Urodinámicas de la Sociedad Internacional de la Continencia. Esta evaluación fue realizada dentro de los 45 días previos al procedimiento.

Para todos los pacientes neurogénicos el diagnóstico urodinámico fue DDEE. Los criterios para el diagnóstico de DDEE fueron el aumento de la actividad bioeléctrica del piso del periné simultáneo con una contracción vesical involuntaria. La Micción Disfuncional (MD) por hiperactividad de piso perineal no neurogénico se estableció por aumento de la actividad bioeléctrica del piso del perineal durante el intento de micción voluntaria en la fase de vaciado. En las videourodinamias se pudo observar una dilatación de la uretra proximal y ausencia de micción.

Se descartó patología neurogénica en los pacientes con hiperactividad del piso perineal no neurogénicos mediante evaluación por neurología y Resonancia Magnética Nuclear lumbosacra.

2. Técnica Operatoria

Todos los pacientes fueron tratados con la inyección de 100 U de toxina botulínica tipo A (Botox[®] Laboratorio Allergan-LOA SA). Ninguno de los casos había recibido la toxina previamente. A los varones se les infiltró el esfínter externo con catéter aguja de Williams 7 Fr. por vía endoscópica con uretrocistofibroscopio rígido Storz 20Fr. (Figura 1) A las mujeres se les infiltró el tercio distal de la uretra por vía periuretral con aguja 25

Gauge utilizando únicamente una sonda *Foley* 16 Fr. para individualizar la uretra y el cuello vesical. En todos los casos se realizaron 3 sitios de punción en horas 12, 5 y 7 aplicando 1 ml por punción a una dilución de 33,3 U por ml. Todos los procedimientos se realizaron bajo neuroleptoanalgesia. Se dejó un catéter *Foley* 16 Fr. durante 1 hora posterior al procedimiento. Todos los procedimientos fueron realizados en forma ambulatoria.

2. Evaluación Postoperatoria

Se evaluó el residuo postmiccional por cateterismo, a partir de las 48 horas. Recién una vez que el residuo disminuyó a menos de 100 ml en más de 5 oportunidades consecutivas se indicó la suspensión del cateterismo. Luego se realizó un urocultivo y tratamiento hasta esterilizar la orina.

RESULTADOS

El efecto terapéutico del BoNT-A comienza a las 48 horas de aplicado, se consolida a las 2 semanas y se extiende hasta 6 meses. De los 12 pacientes, 8 pudieron suspender el cateterismo. Los 4 restantes no lograron la micción espontánea completa, considerándose como fracaso terapéutico. De éstos, 2 eran varones lesionados medulares incompletos, uno era completo y 1 era una mujer con hiperactividad de piso pelviano. Ningún varón presentaba detrusor arrefléxico como posible causa de fracaso, ya que la actividad vesical se encontraba presente, en cambio en la mujer con hiperactividad del piso pelviano no se pudo registrar actividad vesical (Tabla 1).



Figura 1. Imagen endoscópica de la infiltración del esfínter externo masculino (flecha).

Pac.	Sexo	Diagnóstico Neurológico	Diagnóstico Urodinámico	Vaciado Vesical	Vaciado Post BoNT-A	Resultado
1	F	EM	DDEE	CI Asistido	Sin Catéter	Éxito
2	F	Normal	MD	Auto CI	Sin Catéter	Éxito
3	F	Normal	MD	Auto CI	Auto CI	Fracaso
4	F	Normal	MD	Auto CI	Sin Catéter	Éxito
5	F	LM Completa	DDEE	CI Asistido	Colector	Éxito
6	M	LM Completa	DDEE	CI Asistido	CI Asistido	Fracaso
7	M	LM Completa	DDEE	CI Asistido	Colector	Éxito
8	M	LM Incompleta	DDEE	Auto CI	Auto CI	Fracaso
9	M	LM Incompleta	DDEE	Auto CI	Auto CI	Fracaso
10	M	LM Incompleta	DDEE	Auto CI	Sin Catéter	Éxito
11	M	LM Incompleta	DDEE	Auto CI	Sin Catéter	Éxito
12	M	LM Incompleta	DDEE	Auto CI	Sin Catéter	Éxito

Tabla 1. Detalle de la población tratada y sus resultados.

F: Femenino, M: Masculino, LM: Lesión Medular, DDEE: Disinergia Detrusor Esfínter Externo, MD: Micción Disfuncional, CI: Cateterismo Intermitente

La única complicación registrada fue una hematuria transitoria en dos varones, que resolvió espontáneamente.

Con respecto a los pacientes que suspendieron el cateterismo, los mielolesos completos realizaban micción involuntaria en colector urinario y el resto realizaban el vaciado vesical, ya sea por relajación perineal, maniobras de *Credé* o de *Valsalva*.

DISCUSIÓN

Los primeros resultados alentadores utilizando la toxina botulínica en urología fueron la aplicación de la misma en el esfínter estriado uretral de pacientes con Disinergia Detrusor Esfínter Externo (DDEE) debido a disfunción miccional neurogénica por lesión medular suprasacral. El fin era aprovechar la hiperactividad del detrusor para lograr el vaciado vesical involuntario y reflejo. En años posteriores se extendió su uso a pacientes con esfínter uretral disinérgico neurogénico o idiopático, asociado con detrusor hiporrefléxico o acontractil, para disminuir la resistencia uretral y de ese modo facilitar la micción con maniobras de *Credé* o *Valsalva*, ampliando de esta manera el espectro de indicaciones.

En 1971 *Lapides*¹ desarrolla el concepto de cateterismo intermitente limpio revolucionando el tratamiento

de las disfunciones miccionales. Pero no todos los pacientes presentan habilidad manual para realizarlo, por ello la alternativa terapéutica para los casos de DDEE era disminuir la resistencia uretral mediante la esfinterotomía externa endoscópica o las rizotomías dorsales para transformar al paciente en incontinente y de ese modo evitar el desarrollo de altas presiones vesicales que conlleven al reflujo vésico ureteral y por ende a la insuficiencia renal. Pero estos procedimientos son definitivos y no están exentos de complicaciones como el sangrado, estrecheces de la uretra o fístulas para el caso de las esfinterotomías, y de disfunción sexual eréctil para el caso de las rizotomías sacras. La toxina botulínica ofrece una opción menos cruenta, reversible y con escasa morbilidad. Las primeras publicaciones con aplicaciones experimentales en urología fueron publicadas en 1988 y 1990 por *Dykstra*^{2,3}, sus trabajos fueron realizados en pacientes que padecían lesiones medulares con disinergia detrusor-esfínter externo, aplicando un preparado de toxina experimental. En el primer estudio *Dykstra* demuestra la denervación exitosa del esfínter externo evaluada mediante electromiografía en 10 pacientes. Además logra medir la disminución de resistencia uretral, registrado en la perfilometría uretral, en 27 cm de H₂O; y una disminución promedio de 146 ml en el residuo postmiccional. En 1990 *Dykstra*³ publica el primer

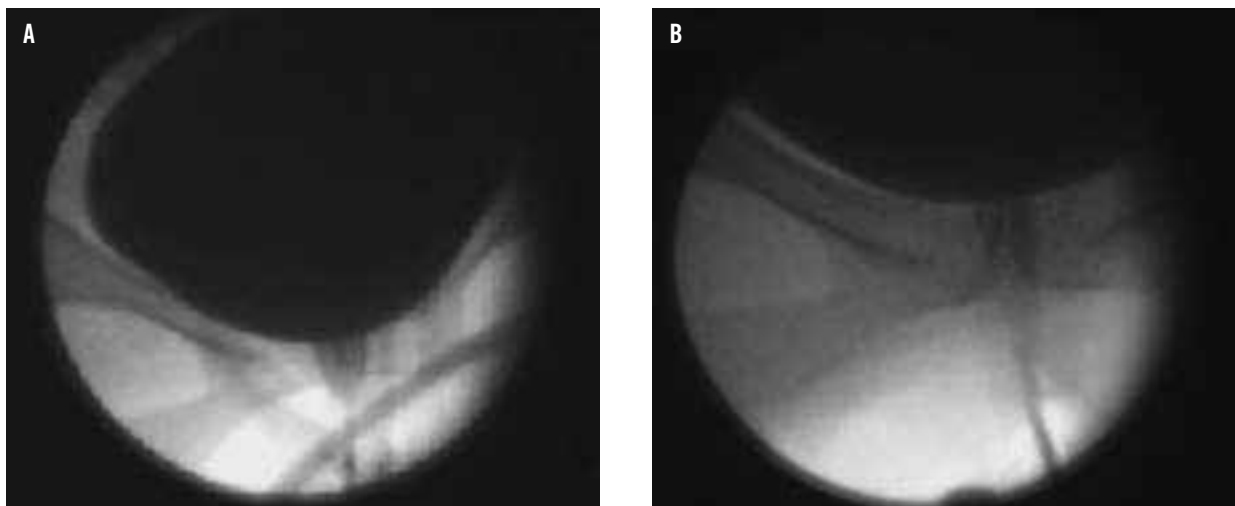


Figura 2. Cistouretrografía previa al procedimiento (2a) y post infiltración (2b) de BoNT-A en esfínter uretral externo femenino disfuncional. En la primera imagen se observa la obstrucción del tracto de salida provocada por la ausencia de relajación que impide el vaciado vesical. En la segunda imagen se observa la relajación del esfínter externo y el pasaje de sustancia de contraste a través de ella.

estudio doble ciego y placebo controlado de BoNT-A inyectada en esfínter externo uretral en 5 pacientes. Los 3 pacientes que recibieron la toxina presentaron denervación en la electromiografía, reduciéndose la presión de cierre uretral en la perflometría en 25 cm de H₂O promedio, el residuo postmiccional disminuyó un promedio de 125 ml y la presión vesical durante el vaciado disminuyó un promedio de 30 cm de H₂O. Mientras que en los 2 pacientes que recibieron placebo no hubo cambios significativos.

Recién en 1996 Schurch⁴ y en 1998 Petit⁵ repiten las experiencias de Dykstra en el mismo tipo de pacientes, pero con preparados comerciales en venta en el mercado. Schurch lo hace en 24 pacientes demostrando la eficacia para disminuir el residuo postmiccional. Mientras que Petit investiga 17 pacientes encontrando similares resultados en la disminución de la presión uretral, vesical y en el residuo postmiccional.

Actualmente numerosas investigaciones avalan la inyección mediante catéter aguja por vía transuretral y bajo control endoscópico, aunque también puede inyectarse por vía perineal y bajo control electromiográfico del esfínter. Se utiliza una dosis entre 50 y 100 U de BoNT-A, distribuidos lo más uniformemente posible. La inyección endoscópica se realiza en 3 sitios de punción (horas 12, 5 y 7), y si se administra por vía perineal se pueden realizar 2 punciones a cada lado de la uretra. Los parámetros a medir pueden ser la presión de cierre uretral medido por perflometría uretral, aunque este método al medir la presión en estado de reposo no

es considerado como ideal, ya que sería más fidedigno medir la presión durante el acto miccional, que es donde se pone de manifiesto la disinergia. Por ello la medición de la presión de pérdida del detrusor (*Detrusor Leak point pressure*) y la presión máxima del detrusor durante el vaciado asociado con el flujo urinario producido, son los parámetros urodinámicos más confiables. Cabe destacar que la elevación de la presión del detrusor por encima de los 40 cm de H₂O durante el lleno vesical es el parámetro urodinámico de mayor correlación con el daño del árbol urinario superior⁵. Por otro lado, la medición electromiográfica con agujas del esfínter estriado periuretral puede poner de manifiesto en forma clara la denervación provocada por la toxina.

Los pacientes que presentan un detrusor hipocntráctil o arrefléxico, ya sea por daño neurogénico o por daño miogénico del detrusor secundario a disfunción miccional no neurogénica, pueden vaciar su vejiga realizando prensa abdominal o maniobras de Credé, o bien utilizando el cateterismo intermitente. En ellos la estrategia terapéutica es facilitar el vaciado disminuyendo la resistencia uretral mediante la inyección de 50 a 100 U de BoNT-A uretral. Kuo⁷ investigó este efecto en 13 pacientes con retención urinaria crónica inyectando 50 U por vía endoscópica logrando significativas reducciones en el residuo postmiccional, en la presión máxima de cierre uretral y en las presiones miccionales, así también como mejorías en la calidad de vida. Siete de los 13 pacientes pudieron abandonar el uso del cateterismo intermitente.

Recientemente se han ensayado aplicaciones uretrales en pacientes con retenciones urinarias y detrusor acontractil de mujeres sometidas a cirugía antiincontinencia (slings) que fallaron a la uretrólisis posterior, con el fin de relajar el esfínter uretral hiperactivo que sería el responsable de la inhibición refleja de la contractilidad vesical.⁷

También se ha extendido su uso en forma exitosa a pacientes con diferentes obstrucciones dinámicas del tracto de salida como la espasticidad de piso pelviano⁸, y en mujeres con esclerosis múltiple y DDEE⁹.

En otro orden Zerman utilizó 200 U BoNT-A periesfintérica en 11 pacientes con dolor por prostatitis crónica. Respondieron favorablemente 9 de los 11 pacientes, manifestando una mejoría subjetiva del dolor, así como mejoría en el flujo urinario.¹⁰

Con respecto a las complicaciones reportadas, en la revisión realizada por Smith y col. encontraron 8 en 96 pacientes (8,3%) las cuales incluyeron incontinencia de orina a los esfuerzos *de novo* en 2 pacientes, aumento de la incontinencia de orina a los esfuerzos en 3 pacientes y debilidad de miembros superiores de grado leve en 3 pacientes, pero que afectaba sus actividades de vida diaria.⁸ Todos los efectos adversos duraron entre 2 a 3 semanas.

En nuestro grupo de pacientes decidimos que todos los pacientes incluidos en este trabajo presenten registro de actividad bioeléctrica del piso perineal aumentada con el fin de que todos ellos presenten diagnóstico urodinámico de certeza.

Con respecto a la técnica operatoria decidimos realizar la infiltración del esfínter bajo visión endoscópica en el hombre, ya que el mismo es fácilmente observable, sin necesidad de utilizar control de electromiografía. Mientras que en las mujeres la palpación de la uretra ayudado por la presencia del catéter de Foley permite identificar con facilidad el tercio distal de la uretra, en donde se encuentra el esfínter externo, con el mismo fin.

La utilización de 100 unidades si bien es empírica se basó en el análisis de la experiencia de los grupos citados, ya que supusimos que ésta representaba la mejor ecuación costo-beneficio.

Al evaluar los resultados lo hicimos basados en la necesidad de continuar el uso de cateterismo intermitente limpio para el vaciado vesical, considerando como éxito la suspensión del mismo. Para ello solamente medimos el residuo postmiccional por cateterismo post inyección de toxina. Debido a que el efecto terapéutico de la toxina comienza a partir de las 48 horas de aplicada y se consolida a las 2 semanas, solicitamos a los pacientes que comiencen a realizar las micciones espontáneas dentro de la primera semana midiendo el volumen miccional y el residuo postmiccional por cateterismo intermitente. Una vez que el residuo era menor de 100 ml medido

en forma consecutiva en 5 oportunidades indicamos al paciente suspender el cateterismo intermitente considerando a estos casos como exitosos.

CONCLUSIONES

La aplicación de 100 U de BoNT-A en esfínter externo uretral disinérgico neurogénico o disfuncional permitió el abandono del cateterismo intermitente en el 66,6% de los pacientes, facilitando el restablecimiento de la micción, ya sea por relajación perineal, *Credé* o maniobras de *Valsalva*. Por lo expuesto, lo consideramos un tratamiento efectivo en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lapidés J, Diokno A, Silber SJ.: (1972) Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107:458-461.
2. Dykstra DD y col.: (1988) Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 139: 919.
3. Dykstra DD y Sidi A (1990) Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 71: 24-26.
4. Schurch B y col.: (1996) Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia; a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 155: 1023-1029.
5. Petit H y col.: (1998) Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 36: 91-94.
6. McGuire, EJ, Woodside, JR, Borden, TA y Weiss, RM (1981): Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J. Urol.*, 126: 205.
7. Kuo HC. (2003) Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology*. 61(3):550-554.
8. Smith CP, Somogy GT, Chancellor MB: Botulinum toxin treatment of urethral and bladder... *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2002, 13: 185-186.
9. Phelan y col.: Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 165: 1107-1110.
11. Zerman D y col.: Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*. 2000 Oct;38(4):393-399.
10. Smith CP, Chancellor MB: (2004) Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2128-2137. Review.