



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

***“EXPERIENCIA EN EL USO CLÍNICO DE LA INYECCIÓN INTRAVESICAL DE
TOXINA BOTULÍNICA EN LA VEJIGA HIPERACTIVA”***

Autora: Beatriz Teresa Antón Eguia

Tutor: Luis Gómez Pérez

Titulación: Licenciada en Medicina

Curso académico 2014-2015

INDICE

❖ Resumen y palabras clave	3
❖ Abstract and key words	4
❖ Introducción	5
❖ Estado actual de la cuestión y revisión bibliográfica	7
❖ Hipótesis y objetivos	8
❖ Metodología	9
➤ Diseño, lugar y tiempo de estudio, población, criterios de inclusión y exclusión	
➤ Tamaño de la muestra	
➤ Fuente de información y recogida de datos	
➤ Variables de estudio	
➤ Análisis de datos	
➤ Dificultades y limitaciones	
❖ Aspectos éticos	13
❖ Plan de trabajo	14
❖ Otros: Experiencia equipo investigador, marco estratégico, medios disponibles	15
❖ Presupuesto	16
❖ Resultados	16
➤ Datos obtenidos	
➤ Presentación de resultados y análisis	
➤ Interpretación de los resultados y consideraciones finales	
➤ Recomendaciones para investigaciones futuras	
❖ Bibliografía	24

RESUMEN

Introducción: La inyección intravesical de toxina botulínica tipo A es una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con vejiga hiperactiva neurógena o idiopática en los que el tratamiento médico de primera línea no ha sido efectivo o tolerado. El objetivo de este estudio es mostrar nuestra experiencia y resultados con este tratamiento.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 65 pacientes tratados en nuestro centro con inyección intravesical de toxina botulínica A desde junio de 2010 hasta abril de 2015, con vejiga hiperactiva refractaria al tratamiento de primera línea. Se analizaron las variables sexo, edad, etiología, dosis de toxina empleada, efectos adversos, efectividad, duración del efecto en meses y número de pacientes que se reinyectaron. Se realizó un análisis comparativo de efectividad entre grupos etiológicos. Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS 19.

Resultados: 65 pacientes se sometieron a 82 intervenciones para inyección de toxina con un tiempo medio de seguimiento de 12,32 meses. 30 (46.2%) eran hombres, 35 (53.8%) mujeres y la edad media fue de 53 años (+/- 17,47) con un rango comprendido entre 17 y 79 años. La etiología fue neurógena en el 50,8%, idiopática en el 30,8% y cistopatía crónica en el 18,5%. 31 pacientes recibieron dosis de 300 U y 34 recibieron entre 100 y 200 U. La inyección intravesical de toxina botulínica se realizó en 46 casos excluyendo el trígono, en 9 casos incluyéndolo y hubo dos inyecciones en esfínter urinario externo. Se perdió el seguimiento de 8 pacientes. 16 pacientes (28%) presentaron efectos adversos, 10 (17,5%) presentaron ITU, 3 (5,2%) hematuria autolimitada, 2 (3,5%) requirieron sondaje por episodio de RAO, uno (1,7%) presentó cefalea y otro (1,7%) dolor hipogástrico. De los pacientes que completaron el seguimiento, el 64,6% respondió favorablemente al tratamiento, siendo efectivo en el 66% en el grupo idiopática, 78% en la neurógena y 72% en cistopatía crónica sin diferencias significativas. La mediana de duración del efecto fue de 7 meses (+/- 14,7). Se reinyectaron 17 pacientes (26,2%).

Conclusiones: La inyección intravesical de toxina botulínica en aquellos pacientes donde ha fracasado la terapia oral con anticolinérgicos es una opción eficaz y segura. La duración mediana del efecto ha sido de 7 meses en nuestra serie, resultados equiparables a los estudios publicados hasta la fecha.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta en los distintos grupos etiológicos.

Palabras clave: vejiga hiperactiva, toxina botulínica, inyección intravesical.

ABSTRACT

Introduction. Intravesical injection of botulinum toxin type A (BoNT-A) is a therapeutic option for patients with both neurogenic and idiopathic detrusor overactivity who do not tolerate or are refractory to first-line treatment with anticholinergics. The aim of this study is to show our experience and results with this treatment.

Materials and methods. We carried out a retrospective review of 65 patients with overactive bladder refractory to first-line treatment who received BoNT-A from June 2010 to April 2015. Considered variables included sex, age, etiology, dosage, adverse events, efficacy, duration of effect (months) and number of patients who underwent reinjection. Comparative study of efficacy was made between etiological groups. Statistical analyses were performed using SPSS 19 statistical software.

Results. 65 patients underwent intravesical injection of BoNT-A with a mean follow-up time of 12,32 months . 30 (46,2%) were men and 35 (53,8%) women. Mean age was 53 years (+/- 17,47) with a statistical rate between 17 and 79 years. The etiology was neurogenic in 50,8% of patients, idiopathic in 30,8% and interstitial cystitis in 18,5%. 31 patients received 300-U BoNT-A and 34 patients between 100-200 U. Toxin was administered avoiding trigone in 46 cases, including it in 9, and 2 patients were injected in external urinary sphincter due to detrusor-external sphincter dyssynergia. Follow-up was lost in 8 patients. Adverse events were reported in 16 patients (28%): 10 cases (17,5%) of urinary tract infection, 3 cases (5,2%) of haematuria, 2 cases (3,5%) of acute urinary retention, one (1,7%) had headache and another (1,7%) hypogastric pain. Among the patients that completed follow-up, 64,6% had a favourable response to therapy, being effective in the 66% of the idiopathic group, in the 78% of neurogenic and in 72% of interstitial cystitis group, without statistical differences. The median longevity of efficacy was 7 months (+/- 14,7). 17 patients (26,2%) underwent reinjection.

Conclusions. Intravesical injection of BoNT- A is a safe and effective therapeutic option when treatment with oral anticholinergics has failed. The median longevity of efficacy has been of 7 months in our study, something comparable to the researches made to the present day. There were no significant statistical differences in the response rate among different etiological groups.

Key words: detrusor overactivity, botulinum toxin, intravesical injection.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vejiga hiperactiva se caracteriza por la presencia de urgencia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, habitualmente con frecuencia miccional diurna aumentada y nicturia, en ausencia de infección u otra patología obvia [1]. Esta sintomatología ocasiona con frecuencia una afectación significativa de la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Los síntomas de vejiga hiperactiva son sugestivos, pero no diagnósticos, de hiperactividad del detrusor (HD), demostrable urodinamicamente. Están presentes en el 52% de las mujeres y el 75% de los varones con vejiga hiperactiva y son descritas como contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado, espontáneas o provocadas. De hecho, en una parte significativa de los pacientes con vejiga hiperactiva idiopática (VHI) no se objetiva hiperactividad del detrusor en el estudio urodinámico. La hiperactividad vesical se clasifica como neurógena (HVN) cuando existe una enfermedad neurológica identificada, siendo causas frecuentes Parkinson, esclerosis múltiple, lesión medular o accidentes cerebrovasculares entre otras. En muchos casos no se detecta patología subyacente y se clasifica como hiperactividad vesical idiopática (HVI).

El tratamiento convencional con medidas generales, entrenamiento vesical y tratamiento farmacológico de primera línea (anticolinérgicos) no siempre consigue controlar los síntomas, además de producirse abandonos por efectos secundarios, falta de eficacia o estar contraindicado.

La toxina botulínica se produce por la bacteria *Clostridium botulinum* y posee 7 serotipos distintos. Como muchos otros avances médicos, esta toxina comenzó a ser estudiada en los años '40 como arma biológica, pero en la década del '70 estos ensayos fueron abandonados. Allí comienza su experimentación médico terapéutica. En 1980 el Dr. Scott publica su experiencia inicial en el tratamiento del estrabismo y a partir de ese momento se expande su utilización en medicina. En 1989 la FDA aprueba su uso para el tratamiento del estrabismo, tanto en adultos como en niños y desde entonces se abre un gran abanico de posibles indicaciones.

Dentro de la especialidad urológica, el primer reporte de utilización de toxina botulínica fue realizado por Dykstra y colaboradores en 1988 en el tratamiento de la vejiga neurógena. Desde entonces su uso se ha difundido en forma importante, existiendo una amplia información bibliográfica respecto a su utilidad en vejiga hiper-refléxica, disinergia vesico-esfinteriana, dolor y espasmo del suelo pelviano, cistitis intersticial, adenoma de próstata, etc [2,3]

El mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A (OnabotulinumtoxinA) es complejo. Por una parte bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de la sinapsis, impidiendo así la transmisión del impulso nervioso al músculo, pero además inhibe la transmisión sensorial, al bloquear la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores implicados en la señalización aferente. Este mecanismo de acción en diferentes niveles explicaría el efecto motor demostrado mediante la relajación del músculo detrusor y su efecto a nivel sensorial, como es la mejoría de la sensación de urgencia.



ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Existe una evidencia creciente en la literatura en los últimos 5 años sobre la utilidad de la inyección de toxina botulínica tipo A en el ámbito de la urología dando lugar a su aprobación para el manejo de la vejiga hiperactiva neurógena e idiopática refractaria al tratamiento médico de primera línea [4]. Ya en una revisión sistemática con datos recogidos hasta diciembre de 2010, se demostró suficiente evidencia en la eficacia y seguridad del tratamiento para estas dos indicaciones [5].

La última revisión sistemática sobre el tema en cuestión, publicada en 2013, concluye que la inyección intravesical con toxina botulínica mejora significativamente todos los síntomas y parámetros urodinámicos en la VHN y VHI [4].

Toda terapia nueva en el ámbito de enfermedades refractarias a tratamientos convencionales genera grandes expectativas, a la vez que numerosas cuestiones a dilucidar. Este es también el caso de la toxina botulínica en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Junto con la evidencia de su eficacia, surgen también numerosas dudas con respecto a la selección de candidatos idóneos, dosis exacta necesaria, modo de inyección (trígono-cuerpo, suburotelial-intramuscular), número de puntos de inyección, dilución a emplear, eficacia de las reinyecciones y seguridad a largo plazo, por poner algunos ejemplos.

HIPÓTESIS

El propósito de este trabajo es comprobar que, efectivamente, la inyección intravesical de toxina botulínica tipo A es un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con vejiga hiperactiva.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Mostrar nuestra experiencia y resultados con la inyección intravesical de toxina botulínica A en la vejiga hiperactiva.

Objetivos secundarios:

- Estimar la incidencia y el tipo de efectos adversos que pueden surgir con el tratamiento.
- Determinar las diferentes etiologías de disfunción miccional en las que es empleado el tratamiento con toxina botulínica tipo A en la práctica clínica habitual.
- Realizar un estudio comparativo de efectividad entre los distintos grupos etiológicos.
- Estimar el tiempo medio de duración del efecto de la inyección intravesical de toxina botulínica tipo A.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo de tipo observacional descriptivo transversal.

Lugar

El trabajo se realizó en la Unidad de Gestión Clínica de Urología-Nefrología, Edificio General del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Tiempo de ejecución

El trabajo se realizó entre los meses de diciembre de 2014 y agosto de 2015.

Población de estudio

Todos los pacientes sometidos a inyección intravesical de toxina botulínica tipo A en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre junio de 2010 y abril de 2015.

- Criterios de inclusión

- Pacientes con vejiga hiperactiva neurógena, idiopática o con cistopatía crónica (cistitis intersticial o síndrome de dolor pélvico crónico) refractarios o intolerantes al tratamiento de primera línea.
- Informe de Hoja quirúrgica con fecha de realización y descripción del procedimiento con dilución y dosis empleada así como lugar de inyección, registrado y accesible en plataforma SIDCA.
- Seguimiento postoperatorio recogido mediante diarios miccionales de tres días, cuestionarios (ICIQ-SF) y estudios urodinámicos.

- Criterios de exclusión

- Pacientes que no hayan realizado un tratamiento oral de primera línea.
- Pacientes sometidos al tratamiento en otro centro que realizan seguimiento postoperatorio en nuestras consultas.
- Pacientes en los que el seguimiento postoperatorio no se haya realizado de una manera objetiva.
- Pacientes que no han sido revisados en consulta tras el procedimiento.

- ***Tamaño de la muestra***

65 pacientes cumplieron los criterios preestablecidos.

Fuente de información y recogida de datos

Tanto el procedimiento quirúrgico de inyección intravesical de toxina botulínica como el posterior seguimiento en consultas de estos pacientes, fue realizado por los distintos urólogos que componen la unidad de Neurourología del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La obtención de datos ha sido realizada por una única persona, el investigador principal, a través de una petición de acceso al servicio de Banco de Datos de nuestro centro con formulario de Registro de Demanda quirúrgica codificada para inyección vejiga sustancia terapéutica. Una vez obtenido el listado de 68 pacientes con su correspondiente número de historia clínica, accedimos al registro clínico de los mismos mediante el programa Estación Clínica de la plataforma SIDCA disponible en nuestro centro con acceso restringido para usuarios médicos registrados con cuenta de usuario única y contraseña personal de obligada renovación cada 4 meses. A partir de la misma, se realiza una base de datos codificada en el programa Microsoft Excel omitiendo datos personales que permitan identificar al sujeto, con las variables que se exponen a continuación, y posterior análisis estadístico de los mismos mediante SPSS para Windows versión 19.

Variables de estudio

- **Edad:** variable de tipo cuantitativa discreta. Años cumplidos en el momento del acto quirúrgico. Se obtiene de la diferencia que existe entre la fecha de nacimiento y la fecha de la hoja quirúrgica según conste en plataforma estación clínica SIDCA. Se codifica como años cumplidos expresados numéricamente.
- **Sexo:** variable de tipo cualitativa dicotómica. Se codifica como hombre:1 y mujer:2.
- **Etiología de la disfunción miccional:** variable de tipo cualitativa nominal. Hay tres etiologías posibles: vejiga hiperactiva idiopática (codificada como 1), neurógena (codificada como 2) y cistopatías crónicas (cistitis intersticial y

síndrome de dolor pélvico crónico, codificadas como 3). Todas ellas descritas en cada historia clínica recogida en la plataforma SIDCA.

- **Dosis de toxina empleada:** variable cuantitativa discreta. Se han empleado dosis de 100, 200 y 300 unidades, reflejadas todas en la hoja quirúrgica de la plataforma. Para su codificación son expresados numéricamente los valores descritos anteriormente.
- **Efectos adversos:** variable cualitativa nominal. Se han recogido y codificado los efectos adversos más frecuentes, reflejados todos ellos en las evoluciones de cada consulta de revisión tras intervención, que quedan registradas en la plataforma SIDCA. Las más frecuentes son la infección de tracto urinario (codificada con 1), la hematuria (codificada como 2), la retención aguda de orina (codificada como 3).
- **Efectividad:** variable cualitativa dicotómica. Codificada como NO:1 Y SI:2. La efectividad es medida según parámetros objetivos como son la reducción de la presión máxima del detrusor y la desaparición de las contracciones hiperactivas durante el llenado (estudio urodinámico) así como las variaciones del diario miccional y los cuestionarios de incontinencias antes y después del tratamiento. Todo esto recogido asimismo en las evoluciones de cada paciente en la estación clínica de la plataforma SIDCA.
- **Duración del efecto:** variable cuantitativa continua. Medida en meses y calculada como la diferencia que existe entre la fecha de aparición de nuevo de sintomatología y la fecha de inyección de la toxina (fecha de intervención quirúrgica).
- **Reinyección:** variable cualitativa dicotómica. Codificada como NO:1 Y SI:2. Pacientes que tras una primera inyección intravesical de toxina botulínica, han presentado mejoría de su sintomatología y/o del estudio urodinámico posterior y, por tanto, al haber tenido efecto se ha optado por repetir el tratamiento una vez pasado el efecto de la primera dosis.

Análisis de datos

Se realiza un análisis descriptivo de las variables edad, sexo, etiología de la disfunción miccional, efectos adversos, dosis de toxina empleada, efectividad y número de pacientes que se reinyectaron.

En el caso de las variables cuantitativas “edad y duración del efecto” se realiza cálculo de medidas de tendencia central y desviación típica.

Se realiza un análisis comparativo de efectividad entre grupos etiológicos utilizando un nivel de significación del 5%.

Dificultades y limitaciones

Una de las limitaciones de este estudio consiste en que las inyecciones intravesicales de toxina botulínica fueron realizadas por distintos urólogos, incluyendo tanto a residentes como a FEA, por lo que existe una variabilidad en cuanto a la técnica de inyección que ha podido alterar la eficacia y duración del efecto del tratamiento.

Otra de las limitaciones que encontré fue que muchos de los estudios urodinámicos realizados posterior y anteriormente al tratamiento no se encontraban registrados en las historias clínicas de la plataforma SIDCA. Por lo tanto, no se podía disponer de los datos objetivos que orientaban a una mejoría o no de los parámetros. Para solventar esto, hubo que recurrir al ordenador encargado de realizar y procesar estos estudios en la sala de Urodinámica de la UGC de Urología donde quedan registrados y grabados todos los estudios bajo número de historia clínica.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Todos los participantes firmaron consentimiento informado anexo al formulario de Registro de Demanda Quirúrgica, en el que declararon su acuerdo con las condiciones y en el que se les fueron explicados los beneficios y posibles perjuicios de la utilización de los datos para futuras investigaciones respecto a la intervención realizada bajo el amparo de la Ley Orgánica de Protección de Datos.

No existen conflictos de índole ética ya que no se utilizaron datos personales durante el proceso de la investigación ya que se trata de una consulta de datos secundarios.

La base de datos de la estación clínica SIDCA tiene encriptación para el acceso, el personal sanitario debe contar con una clave personal única e intransferible para salvaguardar la confidencialidad ya que con ella es posible acceder a la totalidad de la historia clínica del paciente. Tras iniciar sesión con la clave personal, queda registro de la persona que ha realizado algún tipo de acceso.

Para la creación de la propia base de datos en la que se basa el estudio, fue omitido cualquier tipo de dato personal que pudiera identificar al sujeto.

PLAN DE TRABAJO

El proyecto comenzó en diciembre de 2014 con una revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión y posterior elaboración de un protocolo de investigación.

Durante los meses de enero a abril de 2015 se procedió a la recogida de datos para posteriormente crear la base de datos. En mayo se realizó el análisis estadístico y durante los meses de junio, julio y agosto se procedió a la interpretación de los resultados y la elaboración del TFM.

El investigador principal, Beatriz Antón, se encargó de la revisión bibliográfica y diseño del estudio, bajo el asesoramiento científico de la Dra. Cristina García, el Dr. Antonio Rodríguez, el Dr. Jose María Pena y el Dr. Francisco Torrubia, todos componentes de la Unidad de Neurourología del Hospital Virgen del Rocío. El investigador principal asimismo se encargó de la recopilación informativa del Banco de Datos del centro, recogida de datos, procesamiento y análisis de los mismos, así como de la redacción de los resultados.



OTROS

Experiencia del equipo investigador

Beatriz Teresa Antón Eguía

- Licenciada en Medicina por la Universidad del País Vasco

Marco estratégico: Utilidad y aplicabilidad práctica

Al finalizar el presente estudio, esperamos conocer más en detalle la población que presenta vejiga hiperactiva y su respuesta a la inyección intravesical de toxina botulínica que, a pesar de ser un tratamiento más invasivo, ha demostrado ser una opción válida cuando la terapia oral falla, dando una esperanza a este tipo de pacientes que tan mermada ven su calidad de vida.

Además, nos permitirá evaluar la seguridad y duración del efecto del tratamiento.

Por último, podremos evaluar la calidad asistencial que está ofreciendo nuestra unidad médica en el tratamiento de este tipo de patologías en los últimos 5 años.

Medios disponibles para la realización del proyecto

Para la realización del presente proyecto disponemos de acceso personal acreditado a las distintas áreas que componen la UGC en cuestión de manera ilimitada, así como acceso a la totalidad de datos necesarios para el desarrollo del mismo mediante la estación clínica SIDCA. Los ordenadores accesibles de la UGC cuentan con paquete estadístico SPSS 19, Microsoft Office para Windows y acceso a Internet.

Disponemos también de acceso identificado como personal sanitario a la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía para la documentación bibliográfica.

Además, contamos con ordenador personal Toshiba con los mismos paquetes informáticos para análisis de datos mencionados anteriormente.

PRESUPUESTO

Todo el proyecto ha sido sufragado por la Unidad de Gestión Clínica de Urología-Nefrología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

RESULTADOS

Datos obtenidos

Se obtuvo un número total inicial de 68 pacientes sometidos a inyección intravesical de toxina botulínica en el Hospital Virgen del Rocío durante el periodo junio de 2010 a abril 2015. Fueron revisadas íntegramente las historias clínicas de cada uno de los sujetos, siendo excluidos del estudio un total de 3 pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión mencionados en el apartado de metodología correspondiente, obteniendo una muestra total de 65 pacientes.

Presentación y análisis de resultados

- **Demografía y características de la patología a estudio**

De un total de 65 pacientes que se sometieron a 82 intervenciones para inyección de toxina, teniendo en cuenta las reinyecciones, 30 (46,2%) eran hombres y 35 mujeres (53,8%) (tabla 1).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	30	46,2	46,2	46,2
Mujer	35	53,8	53,8	100,0
Total	65	100,0	100,0	

Tabla 1. Tabla de frecuencia de sexo

La edad media fue de 53 años con un rango de edad comprendido entre 19 y 79 años. La mediana de edad fue de 50 años con una desviación típica de +/- 17,47 años (Tabla 2).

Media		53,18
Desv. típ.		17,476
Mínimo		17
Máximo		79
Percentiles	25	38,75
	50	55,50
	75	68,50

Tabla 2. Tabla de frecuencia de edad.

La etiología de la disfunción miccional (Tabla 3) era vejiga hiperactiva neurógena en 33 pacientes (50,8%), idiopática en 20 pacientes (30,8%) y cistopatía crónica (síndrome de dolor pélvico crónico y cistitis intersticial) en 12 pacientes (18,5%). 31 pacientes recibieron dosis de 300 unidades y 34 recibieron entre 100 y 200 unidades. La inyección intravesical de toxina botulínica se realizó en 46 casos excluyendo el trígono, en 9 casos incluyéndolo y hubo dos inyecciones en esfínter urinario externo debido a disinergia vesico-esfinteriana. Hubo 6 pacientes en los que no se especificaba el sitio de inyección en la hoja quirúrgica (Tabla 4).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Idiopática	20	30,8	30,8	30,8
Neurógena	33	50,8	50,8	81,5
Otras	12	18,5	18,5	100,0
Total	65	100,0	100,0	

Tabla 3. Tabla de frecuencia de etiología

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No específica	6	9,2	9,5	9,5
No trigono	46	70,8	73,0	82,5
Si trigono	9	13,8	14,3	96,8
Esfinter	2	3,1	3,2	100,0
Total	63	96,9	100,0	
Perdidos	2	3,1		
Total	65	100,0		

Tabla 4. Tabla de frecuencia de localización de la inyección

- **Efectividad**

Del total de pacientes que completaron el seguimiento, independientemente de la etiología, 42 (64,6%) presentaron una respuesta favorable al tratamiento (Tabla 5).

Se realiza un estudio comparativo de eficacia según las distintas etiologías estudiadas (vejiga hiperactiva neurógena, idiopática y cistopatía crónica). Para ello se analizaron las variables: reducción de la presión máxima del detrusor y la desaparición de las contracciones hiperactivas durante el llenado (estudio urodinámico) para la vejiga neurógena y disminución del número de episodios de

incontinencia y/o mejoría de la puntuación de los cuestionarios de incontinencia en el caso de la vejiga hiperactiva idiopática y cistopatías crónicas.

Encontramos que el tratamiento fue efectivo en el 66% en el grupo idiopática, el 78% en la neurógena y 72% en cistopatía crónica (Tabla 6) sin diferencias estadísticamente significativas utilizado la prueba de chi-cuadrado (Tabla 7).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	15	23,1	26,3	26,3
	SI	42	64,6	73,7	100,0
	Total	57	87,7	100,0	
Perdidos		8	12,3		
Total		65	100,0		

Tabla 5. Tabla de frecuencia de efectividad.

	EFECTIVIDAD		Total
	NO	SI	
Idiopática	6	12	18
Neurógena	6	22	28
Otras	3	8	11
Total	15	42	57

Tabla 6. Tabla de contingencia Etiología-efectividad.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,805 ^a	1	,370		
Corrección por continuidad ^b	,306	1	,580		
Razón de verosimilitudes	,794	1	,373		
Estadístico exacto de Fisher				,495	,288
Asociación lineal por lineal	,788	1	,375		
N de casos válidos	46				

Tabla 7. Pruebas de chi-cuadrado

El tiempo medio de duración del efecto fue de 10,6 meses con una mediana de 7 meses (Tabla 8 y figura 1). Finalmente, un total de 17 pacientes (26,2%) se reinyectaron una vez pasado el efecto de la toxina.

EFECTIVIDAD		Estadístico	Error típ.
SI	Media	10,60	2,335
	Intervalo de confianza para la media al 95%		
	Límite inferior	5,88	
	Límite superior	15,32	
	Media recortada al 5%	8,31	
	Mediana	7,00	
	Varianza	218,041	
	Desv. típ.	14,766	
	Mínimo	1	
	Máximo	89	
	Rango	88	
	Amplitud intercuartil	10	

Asimetría	4,133	,374
Curtosis	20,838	,733

Tabla 8. Tabla de frecuencia de efectividad

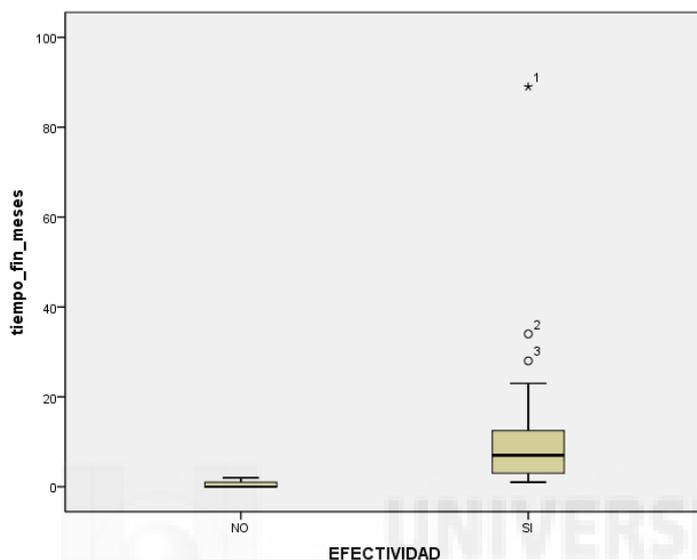


Figura 1.

- **Evaluación de la seguridad**

La mayoría de los pacientes (66,2%) no presentaron ningún efecto adverso. Dentro de los que sí presentaron alguno, la infección del tracto urinario (ITU) fue el efecto adverso más frecuente (13,8%), seguido de la hematuria (4,6%) que se autolimitó en todos los casos y la retención aguda de orina (RAO) (3,1%) que precisó sondaje vesical de urgencia. Se perdió el seguimiento de 8 pacientes por lo que no quedó registrado si presentaron efectos adversos en los meses posteriores a la inyección intravesical de toxina (Tabla 9). Ya por último, hubo dos casos aislados de cefalea y dolor hipogástrico, que no se encuentran entre los efectos adversos habituales de este tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguno	43	66,2	75,4	75,4
ITU	9	13,8	15,8	91,2
Hematuria	3	4,6	5,3	96,5
RAO	2	3,1	3,5	100,0
Total	57	87,7	100,0	
Perdidos	8	12,3		
Total	65	100,0		

Tabla 9. Tabla de frecuencia de efectos adversos

Interpretación de los resultados y consideraciones finales

- La duración mediana del efecto ha sido de 7 meses en nuestra serie, resultados equiparables a los estudios publicados hasta la fecha donde se estima que la duración del tratamiento con toxina botulínica intravesical oscila entre 6 y 9 meses. [6]
- Del total de pacientes que completaron el seguimiento, el tratamiento fue efectivo en el 64,6%. No existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta de los distintos grupos etiológicos (vejiga hiperactiva neurógena, idiopática y cistopatías crónicas).
- En nuestra serie, la técnica de inyección intravesical se realizó sin incluir trígono en el 70,8% de los casos. Sin embargo, los estudios recientes sugieren que la inclusión del trígono mejora los resultados sin afectar a la seguridad. [7]
- Es necesario hacer un seguimiento posterior a largo plazo para valorar el grado y duración del efecto con parámetros objetivos como lo son el estudio urodinámico en el caso de la vejiga hiperactiva neurógena, sobre todo, y los cuestionarios y diarios miccionales en el caso de la vejiga hiperactiva idiopática y cistopatías crónicas.
- La reinyección se considera tras la reaparición de los síntomas, siempre y cuando haya sido efectivo en un primer momento.

- La inyección intravesical de toxina botulínica en aquellos pacientes donde ha fracasado la terapia oral con anticolinérgicos es una opción eficaz y segura con baja tasa de abandono, siendo importante además, que se trata de un procedimiento sencillo y mínimamente invasivo.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Son necesarios más estudios con mayor número de pacientes para valorar la duración del efecto de la toxina según dosis así como para valorar la reciente discusión sobre si incluir el trígono o no en la inyección.

Ya que se trata de un tratamiento que solo llevamos 5 años empleando, habrá que esperar para valorar la efectividad de sucesivas reinyecciones así como su seguridad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
2. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol* 2006;50:684–710 (discussion 709–10).
3. Rajkumar, G. N. and Conn, I. G.: Botulinum toxin: a new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2004; 64: 2.
4. Mangera A, et al. An Updated Systematic Review and Statistical Comparison of Standardised Mean Outcomes for the Use of Botulinum Toxin in the Management of Lower Urinary Tract Disorders. *Eur Urol* 2013; 65(5):981-990.
5. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox (onabotulinumtoxinA) and Dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol* 2011;60:784–95.
6. Michael Kennelly, Roger Dmochowski et al. Long-term efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology* 81 (3),2013.
7. Manar Malki, Altaf Mangera, Sheilagh Reid, Richard Inman, Christopher Chapple. What is the feasibility of switching to 200IU OnabotulinumtoxinA in patients with detrusor overactivity who have previously received 300IU?. *Cent European J Urol* 2014;67:35-40.

