



## Original breve

# Eficacia y seguridad de la toxina botulínica administrada en el esfínter uretral externo vía transperineal guiada mediante ecografía transrectal y electromiografía en la retención urinaria crónica secundaria a una lesión medular

Georgia Romero-Cullerés<sup>a,\*</sup>, Joan Conejero-Sugrañes<sup>b</sup>, Miguel Ángel González-Viejo<sup>c</sup>, Jose Bruno-Montoro<sup>d</sup>, Pilar López-Guillen<sup>b</sup> y Montse Abenoza-Guardiola<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Fundación Althaia, Manresa, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Neuro-Urología y Urodinámica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2010

Aceptado el 26 de octubre de 2010

On-line el 1 de marzo de 2011

## Palabras clave:

Lesión medular  
Toxina botulínica  
Esfínter uretral externo

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en la hipertonía esfínteriana en pacientes con lesión medular (LM).

**Pacientes y método:** Ensayo clínico no controlado en varones con hipertonía esfínteriana secundaria a LM. Se aplicaron 100 U de Botox® vía transperineal en esfínter uretral externo guiado con electromiografía y ecografía transrectal. Se determinaron los siguientes parámetros: volumen urinario residual (VR), presión uretral máxima de cierre (PUMc), volumen de micción (M) y porcentaje de micción (MP). Se valoró la incidencia de disfunción eréctil mediante cuestionario International Index of Erectile Function (IIEF-5 ítems).

**Resultados:** Se incluyeron 19 varones, con una media de edad de 40 años (extremos 22-56). El tiempo medio de seguimiento fue de 546 días (20 meses). Se realizó una infiltración cada 6 meses de promedio, con una media de 2,7 infiltraciones por paciente (extremos 1-7). El VR disminuyó 59,3 ml ( $p = 0,03$ ), la micción aumentó 52 ml ( $p = 0,018$ ) y el MP mejoró el 17,2% ( $p = 0,011$ ), mientras que los cambios en PUMc no fueron significativos. No empeoró la disfunción eréctil presentada ya previamente (IIEF-5: 11,4 a 13).

**Conclusión:** La infiltración con toxina botulínica aplicada a esfínter uretral externo vía transperineal parece ser una eficaz y segura opción terapéutica.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Efficacy and safety of botulinum toxin in external urethral sphincter by transperineal way guided transrectal ultrasound and electromyography on chronic urinary retention due to spinal cord injury

## ABSTRACT

**Background:** To assess the efficacy and safety of botulinum toxin for sphincter hypertonia in patients with spinal cord injury (SCI).

**Patients and methods:** Non-control clinical trial on men with neurogenic detrusor-sphincter dyssynergia (DSD) due to SCI. 100 IU of Botox® were injected through the transperineal way on external urethral sphincter under electromyography and transrectal ultrasound guidance. The following parameters were determined: post-void residual (PVR), maximum urethral pressure (MUP), miction volume (M) and miction percentage (MP). The incidence of erectile dysfunction was evaluated using the International Index of Erectile Function questionnaire (IIEF-5 ítems).

**Results:** 19 men with an average age of 40 years (ED 22-56) were included. The average time of monitoring was 546 days (20 months). As an average, an infiltration was done every 6 months, with an average of 2.7 infiltrations per patient (1-7). PVR dropped by 59.3 ml,  $p = 0.03$ ; miction raised to 52 ml,

## Keywords:

Spinal cord injury  
Botulinum toxin  
External urethral sphincter

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gromero@althaia.cat (G. Romero-Cullerés).

$p = 0.018$ ; MP was improved by 17.2%,  $p = 0.011$ . Changes on MUP were not significant. Erectile dysfunction was not worse than the initial one (IIEF-5: 11.4 to 13).

**Conclusion:** The infiltration of the toxin into the sphincter through the transperineal way seems to be an effective and safe therapeutic option.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Una de las principales causas de retención urinaria crónica en lesionados medulares (LM) es la disinergia vesicoesfinteriana (DVE). Los tratamientos actuales para este tipo de disfunción miccional neurogénica son los cateterismos intermitentes (CI) o la cirugía endoscópica desobstructiva (CED), procedimientos ambos con limitaciones y poco aceptados por parte de los pacientes.

Actualmente se están abriendo nuevos horizontes en el tratamiento de la disfunción miccional neurogénica mediante la utilización de la toxina botulínica<sup>1-4</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en la hipertonia del esfínter uretral externo aplicado vía transperineal y guiado con ecografía y electromiografía en pacientes con LM.

## Pacientes y método

Ensayo clínico no controlado, unicéntrico, prospectivo, longitudinal y abierto con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica con nuevas condiciones de uso y en una nueva indicación. El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

**Criterios de inclusión:** pacientes varones de entre 18 y 65 años con LM adquirida, neurológicamente estabilizada; pacientes con volumen urinario residual > 100 ml y que no han respondido a tratamientos médicos orales; presencia de hiperreflexia esfinteriana determinada mediante estudio urodinámico y que habitualmente utilizan colector permanente como método de evacuación urinaria; aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** alteraciones de la coagulación o tratamiento con dicumarínicos; infección local en periné u orquitis activa; infección urinaria activa; CED previa; miastenia gravis; síndrome de Eaton-Lambert; tratamiento con aminoglucósidos.

Las variables registradas fueron: edad, situación laboral, estado civil, años de la LM, nivel y grado de la LM según la American Spinal Injury Association (ASIA), causa de la LM y urodinámica.

Los pacientes se controlaron en la visita inicial (VO), a los 15 días postinfiltración (V1) y cada 3 meses durante el seguimiento del estudio (Vn), reinfiltando periódicamente, en el caso que fuera necesario, nunca antes de los 3 meses. Las variables principales analizadas fueron: volumen residual (VR), que se determinaba mediante un sondaje posmiccional después de estimulación suprapúbica; porcentaje de disminución del volumen residual (%VR), variable derivada del VR, definiendo así una respuesta excelente si el %VR disminuía igual o más de un 25%, buena respuesta si disminuía menos de un 25% y no respuesta si no disminuía el %VR; presión uretral máxima de cierre (PUMc), que se determinó realizando una valoración del perfil uretral en la urodinámica; volumen de micción (M) obtenido con la flujometría mediante estimulación suprapúbica; y porcentaje de micción (MP) respecto al volumen total (micción\*100/volumen residual + micción).

Se registraron los efectos adversos secundarios a la administración de toxina como aparición de fiebre, infección urinaria u orquitis.

Se autoadministró la versión española del cuestionario International Index of Erectile Function (IIEF-5 items)<sup>5</sup> para valorar la incidencia de disfunción eréctil después de la administración de toxina.

Se colocó al paciente en posición de litotomía, se desinfectó la región perineal con povidona yodada, y se colocó una sonda Foley de calibre 16 ch previo vaciamiento vesical, introduciendo en su interior unos 10 ml de gel transductor de ultrasonidos y pinzando posteriormente la sonda, visualizando así mejor la posición de cuello vesical y uretra por ecografía transrectal. La técnica de aplicación de la toxina botulínica fue de 100 U de Botox® diluidas en 1 ml de solución salina al 0,9% con previa infiltración local transperineal de mepivacaína para disminuir la espasticidad generada por la propia infiltración.

Se realizaron 2 infiltraciones transperineales a 1,5-2 cm anteriores del orificio anal, cada una con 50 U de Botox® a las localizaciones horarias de las 3 y las 9 h. Las infiltraciones se realizaron con electrodos de aguja para localizar acústicamente la actividad muscular del esfínter uretral externo. Al mismo tiempo, se realizaba una localización visual del esfínter uretral externo mediante ecografía con transductor transrectal. Mediante la ecografía obteníamos información de la localización de la aguja y estructuras anatómicas sin ningún tipo de irradiación.

Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS v.16 y se estableció un nivel de significación de 0,05.

## Resultados

Se incluyeron 19 varones, con edad media de 40 años (extremos 22-56) y tiempo medio de evolución de la LM de 6 años (extremos 1-24). El 26% eran activos laboralmente y el 58% estaban solteros. En el 53% la LM fue secundaria a accidente de tráfico. El nivel de LM fue una paraplejía en el 68% de los casos, con ASIA A en el 63%, y el 68% presentaban una DVE en la urodinámica. El tiempo medio de seguimiento fue de 546 días (20 meses). Se realizó un promedio de 9 visitas por paciente y se llevó a cabo, de media, una infiltración cada 177 días (extremos 90-366). Las infiltraciones oscilaron entre 1 y 7 por paciente, con una media de 2,7 por paciente. El resultado para las variables principales se describe en la [tabla 1](#).

En la [tabla 2](#) se muestra la disminución del %VR que presentaron los pacientes durante el estudio.

Solo el 21% de los pacientes presentó infecciones del tracto urinario durante el tiempo de seguimiento. Hemos de tener en cuenta que la ITU en pacientes con LM es mucho más frecuente que en el resto de la población (40%).

En el IIEF-5 se obtuvo una puntuación inicial media de 11,4 (disfunción moderada) y durante el tiempo de seguimiento de 11,8 puntos (disfunción moderada).

## Discusión

En los pacientes con DVE, si conseguimos mejorar el vaciado vesical, reducimos las infecciones urinarias de repetición, el residuo posmiccional y las presiones de vaciado intravesicales, preservando así el tracto urinario superior. Las técnicas terapéuticas de elección actuales (CI, CED) tienen sus limitaciones y están poco aceptadas por los pacientes. En un estudio realizado por Sánchez et al<sup>6</sup> se concluye que tienen mejor calidad de vida

**Tabla 1**  
Medición del efecto mantenido de la toxina durante el seguimiento del estudio.

	N	Media	DE	EEM	p	IC 95%
VR	19	-59,3	111,6	25,6	0,032	(-113,07; -5,53)
VR-P	19	0,7	0,4	0,1	0,001	(0,49; 0,95)
Micción	19	52,5	85,2	20,1	0,018	(10,16; 94,9)
Micción-P	19	0,6	0,5	0,1	0,001	(0,36; 0,86)
PUMc	19	-3,0	15,9	3,8	NS	(-11,0; 4,89)
PUMc-P	19	0,6	0,50	0,1	0,001	(0,36; 0,86)
Área	19	6,1	48,2	11,4	NS	(-17,8; 30,14)
Área-P	19	0,4	0,5	0,1	0,002	(0,19; 0,69)
Mp-D	19	17,2	25,4	6,0	0,011	(4,59; 29,92)

DE: desviación estándar; EEM: error estándar de la media; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; Micción-P: porcentaje de pacientes que presentan un aumento de la micción; Mp-D: porcentaje de micción conseguido respecto del volumen total en el tiempo medio de seguimiento del estudio respecto a la V0; NS: no significativo; PUMc: presión uretral máxima de cierre; PUMc-P: porcentaje de pacientes que presentan una disminución en la PUMc; VR: volumen residual; VR-P: porcentaje de pacientes que presentan una disminución del volumen residual.

**Tabla 2**  
Porcentaje de la disminución del volumen residual en fase de mantenimiento (%VR-n0) clasificado en 3 categorías en función del grado de respuesta obtenido con la toxina.

	N	Media	DE	Categorías respuesta	
% VR-n0	19	-21,85	40,53	≥ 25%	57,9
				< 25%	15,8
				NR	26,3

DE: desviación estándar; NR: no respuesta.

relacionada con la incontinencia los varones que utilizan colector permanente respecto a los que utilizan cateterismos intermitentes o sonda vesical permanente. Así, la toxina botulínica es una nueva opción terapéutica que puede abrirnos nuevos horizontes.

Los estudios actuales divergen en los resultados obtenidos. La causa quizá sea porque analizan distintos parámetros y falta homogeneidad en las muestras estudiadas, así como en la técnica, dosificación y tipo de toxina aplicada. Los parámetros analizados en la mayoría de estudios son el VR, PUMc y la presión detrusoriana máxima (PDM). En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas en el VR, parámetro que traduce clínicamente la eficacia del tratamiento, aunque no observamos diferencias significativas en el descenso de la PUMc. Esta mejoría se atribuye exclusivamente al tratamiento con toxina debido a que la propia evolución de la LM es hacia una vejiga con VR elevados. Además, no existen sesgos en la medición de respuesta, ya que la medición del VR en mililitros es totalmente objetiva, independientemente del observador. Schurch<sup>7</sup> postula la hipótesis de que la falta de respuesta en la variable PUMc puede ser debida a que el perfil uretral mide presiones estáticas, mientras que la disinergia véscico-esfinteriana es un fenómeno dinámico. Otros estudios más recientes recomiendan descartar pacientes con disinergia del esfínter uretral interno para el tratamiento con toxina botulínica en esfínter uretral externo y realizar registro electromiográfico de la actividad del esfínter uretral externo pre y postinfiltración con toxina, concluyendo que tienen peor resultado los pacientes con una mayor actividad electromiográfica de base<sup>8</sup>.

La vía de aplicación transperineal ofrece ventajas respecto a la vía cistoscópica: no requiere anestesia raquídea, no precisa personal entrenado en la realización de cistoscopias, es ambulatorio y no precisa quirófano. Lo novedoso es la incorporación de la guía visual y acústica con ecografía y electromiografía a la vez. Tsai et al<sup>9</sup> utilizan la combinación de electromiografía de aguja y fluoroscopia como método guía, con los inconvenientes de la irradiación que conlleva la propia técnica. Recientemente se ha publicado un estudio que aplica también la toxina vía transperineal guiada con ecografía transrectal y obtiene una disminución de la PUMc y del RPM, pero no de la PDM<sup>10</sup>.

Nosotros hemos evaluado una nueva variable, MP, obteniendo un aumento de dicho porcentaje de manera significativa durante el tiempo de seguimiento.

No hemos encontrado empeoramiento en la disfunción eréctil después de realizar las infiltraciones, aspecto que preocupa a los pacientes jóvenes con LM que se someten a CED.

Con estos datos podemos decir que la toxina botulínica aplicada vía transperineal y guiada mediante ecografía y electromiografía parece ser una técnica segura y eficaz para el tratamiento de la hipertonia esfinteriana secundaria a LM, aunque es necesario definir mejor cuáles han de ser las variables de medida objetivas, ya que parece que todavía no hay consenso sobre cuáles son los mejores parámetros predictivos del efecto respuesta.

### Conflicto de intereses

Se ha contado con una beca de laboratorios Allergan® para la realización del estudio.

### Bibliografía

- Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer E, Rossier AB. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter-dyssynergia: A prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*. 1996;155:1023-9.
- Sèze M, Petit H, Gallien P, Sèze MP, Joseph P, Mazaux J, et al. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: A double-blind lidocaine controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol*. 2002;42:56-62.
- Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to Neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2004;45:510-5.
- Lazzeri M. Botulinum toxin A and lower urinary tract symptoms: non multa, sed Multum (not many, but much). *Eur Urol*. 2009;55:59-61.
- Vroege JA. The Sexual Health Inventory for Men (IIEF-5): reply to Cappelleri and Rosen. *Int J Impot Res*. 2000;12:297-8.
- Sánchez J, Romero G, González MA, Ramírez L, García L, Conejero J. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con lesión medular comparando diferentes métodos de vaciado vesical. *Actas Urol Esp*. 2010;34:537-42.
- Schurch B. The role of botulinum toxin in neurourology. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40:205-12.
- Chen SL, Bih LI, Huang YH, Tsai SJ, Lin TB, Kao YL. Effect of single botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2008;40:744-8.
- Tsai SJ, Ying TH, Huang YH, Cheng JW, Bih LI, Lew H. Transperineal injection of botulinum toxin A for treatment of detrusor sphincter dyssynergia: localization with combined fluoroscopic and electromyographic guidance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:832-6.
- Chen SL, Bih LI, Chen GD, Huang YH, You YH, Lew HL. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:340-4.