



ARTÍCULO ORIGINAL

Es la inyección de Toxina botulínica-A en el detrusor una alternativa a la ampliación vesical en niños

R.M. Romero*, S. Rivas, A. Parente, M. Fanjul y J.M. Angulo

Sección de Urología Infantil, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 22 de abril de 2010; aceptado el 31 de agosto de 2010

Accesible en línea el 21 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Disfunción vesical
neurógena;
Disfunción vesical
no-neurógena;
Incontinencia
urinaria;
Ampliación vesical;
Toxina botulínica

Resumen

Introducción: la disfunción vesical causa incontinencia urinaria y daño renal en niños. Cuando el tratamiento con anticolinérgicos y cateterismo vesical intermitente fracasa, la alternativa terapéutica es la ampliación vesical.

Pacientes y métodos: entre 2005 y 2009 se ha realizado un estudio prospectivo con Botox® inyectado en el detrusor de niños por disfunción vesical con alta presión, a pesar del tratamiento anticolinérgico. Se valora la evolución urodinámica, clínica y radiológica, antes y a las 4 semanas, 6 meses y un año tras la inyección (10 U/kg de peso hasta 300 U). La reinyección se indicó ante el empeoramiento clínico o urodinámico. Se empleó el test de Wilcoxon para el análisis estadístico de los parámetros urodinámicos.

Resultados: se trataron 12 pacientes, 11 de causa neurógena (91,7%) y uno por válvulas de uretra posterior (8,4%). La mediana de edad fue 12,6 (4,3-17,8) años y el seguimiento 40,8 (16,9-45,7) meses. A las 4 semanas se produjo mejoría en la capacidad vesical, acomodación y presión del detrusor en todos los pacientes salvo en dos (16,7%). Esta mejoría fue disminuyendo a partir de 6 meses, aunque inyecciones sucesivas produjeron cambios similares. Un paciente (8,3%) recibió una dosis, 6 (50%) dos y 5 (41,7%) tres. En 8 pacientes (66,7%) la mejoría clínica y urodinámica permitió evitar ampliación vesical.

Conclusiones: la inyección de toxina botulínica repetida en el detrusor es una herramienta terapéutica frente a disfunciones vesicales con alta presión y baja acomodación en niños. Puede sustituir a la ampliación vesical en algunos casos, pero se necesitan estudios con largo seguimiento para evaluar apropiadamente su seguridad y eficacia.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rromero.online@gmail.com (R.M. Romero).

KEYWORDS

Neurogenic bladder dysfunction;
 Non-neurogenic bladder dysfunction;
 Urinary incontinence;
 Bladder augmentation;
 Botulinum toxin

Injection of Botulinum Toxin (BTX-A) in Children with Bladder Dysfunction due to Detrusor Overactivity

Abstract

Introduction: bladder dysfunction causes urinary incontinence and kidney damage in children. When treatment with anticholinergics and intermittent bladder catheterization fails, the alternative therapy is bladder augmentation.

Patients and methods: between 2005 and 2009, a prospective study was carried out with Botox® injected into the detrusor of children suffering from high-pressure bladder despite anticholinergic treatment. We assessed their urodynamic, clinical and radiological evolution prior to and at 4 weeks, 6 months and 1 year after the injection (10 u/kg of weight up to 300 u). Reinjection was indicated in the event of clinical or urodynamic worsening. We employed the Wilcoxon test to statistically analyze the urodynamic parameters.

Results: 12 patients were treated, 11 with neurogenic bladder (91.7%) and 1 with posterior urethral valves (8.4%). The mean age was 12.6 (4.3-17.8) years and follow-up took place after 40.8 (16.9-45.7) months. Bladder capacity, detrusor accommodation and pressure improved after 4 weeks in all the patients except in 2 (16.7%). This improvement decreased after 6 months, although successive injections produced similar changes. One patient (8.3%) received 1 dose, six (50%) two doses and five (41.7%) received three. Clinical and urodynamic improvement in 8 patients (66.7%) prevented bladder augmentation.

Conclusions: repeated botulinum toxin injection in the detrusor is a therapeutic instrument for high pressure and low accommodation bladders in children. It could replace bladder augmentation in some cases, however further studies with long-term follow-up care are required to appropriately evaluate its safety and effectiveness.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La disfunción vesical con hiperactividad del detrusor se caracteriza por presentar presión intravesical elevada, baja capacidad vesical, contracciones no inhibidas del detrusor, así como baja acomodación vesical. Puede condicionar daño renal e incontinencia urinaria. La causa más frecuente de este tipo de alteraciones del detrusor en niños es la disfunción vesical neurogénica secundaria a mielomeningocele.

El tratamiento clásico consiste en la administración de anticolinérgicos orales, de manera conjunta a la realización de cateterismo vesical intermitente (CVI). Cuando este tratamiento fracasa es necesaria la realización de una ampliación vesical, generalmente mediante la aposición de un segmento de intestino, mejorando así la capacidad vesical, la acomodación y, en muchos casos, incluso el reflujo y la continencia. Sin embargo, conlleva elevada morbilidad perioperatoria. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar el efecto de las inyecciones de BTX-A en el detrusor y su utilidad terapéutica en el manejo de niños con disfunción vesical con altas presiones, baja acomodación y baja capacidad, en los que ha fracasado el tratamiento con anticolinérgicos orales, evitando en lo posible la ampliación vesical.

Material y métodos

En enero de 2005 introdujimos un protocolo de inyección de BTX-A en el detrusor en niños con disfunción vesical con presiones elevadas y baja acomodación, refractaria al tratamiento convencional. Este protocolo incluye un registro prospectivo de la evolución clínica, radiológica y

urodinámica. Los datos de estos pacientes se han incluido en una base de datos compuesta por 12 niños tratados desde enero de 2005 hasta febrero de 2009.

Los criterios de inclusión en el protocolo de tratamiento y estudio fueron intolerancia al tratamiento anticolinérgico o fracaso del mismo, definido por: a) aparición de reflujo vesicoureteral asociado o no a nefropatía por reflujo; b) empeoramiento urodinámico o ausencia de mejoría tras corrección de la dosis de anticolinérgicos orales; c) empeoramiento de la continencia o ausencia de mejoría tras corrección de la dosis de anticolinérgicos orales; y d) daño renal caracterizado por nuevas cicatrices renales en la gammagrafía.

El protocolo incluye la realización de un estudio previo a la inyección consistente en: ecografía renal, gammagrafía renal, bioquímica sérica, sedimento y urocultivo, estudio videourodinámico (tabla 1) y registro miccional (episodios de fuga, volumen obtenido en los CVI, intervalo seco). Padres y niños llevaron a cabo consentimiento informado para la inyección de Botox® en el detrusor en todos los casos. Los niños fueron sometidos a reinyección cuando apareció empeoramiento clínico y/o urodinámico^{1,2}. La inyección se

Tabla 1 Datos evaluados en el estudio videourodinámico de los pacientes

Capacidad vesical máxima
Acomodación
Contracciones no inhibidas del detrusor y volumen reflejo
Presión máxima del detrusor
Reflujo vesicoureteral y grado del mismo

lleva a cabo con una aguja de Cook®, inyectando 10 UI por kg de peso hasta un máximo de 300 UI, con una dilución de 10 UI por ml de suero fisiológico. Se inyectan 20 a 30 puntos diferentes en el detrusor con 1 ml de dilución por cada punto, respetando el triángulo. Tras el procedimiento los pacientes se mantienen con sondaje vesical durante 24 horas, se suspende el tratamiento con anticolinérgicos orales y se mantiene con cateterismo vesical intermitente.

El seguimiento se realiza mediante revisión clínica, ecografía renal, sedimento y urocultivo seriado, videourodinámica a las 4 semanas y a los 6 meses. Los estudios urodinámicos posteriores a los 6 meses de la primera inyección y los posteriores a las inyecciones consecutivas fueron indicados en función de la evolución clínica de los niños. Se analiza la evolución de tres parámetros urodinámicos de la cistomanometría de llenado: la capacidad vesical (CV), la presión máxima del detrusor (PMD) y la acomodación (ACOM). Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango. Para el análisis estadístico comparativo se ha empleado el test de Wilcoxon, considerándose estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Hemos tratado un total de 12 pacientes con disfunción vesical refractaria al tratamiento convencional. Diez niños presentaban vejiga hiperrefléxica (83,3%) y 2 disfunción vesical de alta presión y baja acomodación (16,7%). La proporción niño/niña fue 2:1 y la mediana de edad en el momento de la primera inyección 12,6 (4,3-17,8) años. El diagnóstico de base de la disfunción vesical ha sido mielomeningocele ($n = 9$; 75%), en un caso asociado a síndrome de la cloaca y en otro caso asociado a atresia anorrectal, lesión medular traumática ($n = 1$; 8,3%), infarto medular neonatal ($n = 1$; 8,3%) y válvulas de uretra posterior ($n = 1$; 8,3%). La paciente con el síndrome de la cloaca fue incluida en el estudio por falta de respuesta al tratamiento con anticolinérgicos previa al cierre de la ureterostomía cutánea, que drenaba su único riñón. El niño con las válvulas de uretra posterior tenía una vejiga desfuncionalizada de larga evolución, ya que era portador de un riñón único ureterostomizado. En este caso el objetivo de la inyección de BTX-A en el detrusor fue aumentar la capacidad y acomodación de la vejiga previa al cierre de la ureterostomía. Este paciente precisó además un programa de lavado vesical con volúmenes progresivos.

El número de inyecciones precisadas fue de una en un paciente (8,3%), de dos en 6 casos (50%) y de tres en 5 pacientes (41,7%). Ningún paciente presentó complicaciones ni efectos secundarios del tratamiento. Dos niños (16,7%) sufrieron infección de orina febril en los días posteriores a la inyección, tratada con antibioterapia oral satisfactoriamente. Uno desarrolló litiasis vesical gigante en las semanas siguientes a la inyección que precisó litotomía abierta.

La mediana de seguimiento fue de 40,8 (16,9-45,7) meses. El 83,3% tuvo una mejoría de todos los parámetros urodinámicos, acompañada de mejoría de la continencia en el control clínico realizado a las 4 semanas de la primera inyección. Analizamos la evolución de CV, PMD y ACOM tras la primera inyección de BTX-A en el detrusor. La CV mediana pasó de 110,5 (18-357) a 245 ml (90-408) a las 4 semanas y a 271,5 ml (70-426) a los 6 meses de la primera inyección

($p < 0,05$). La PMD pasó de 51 (20-130) a 34 cm H₂O (11-56) a las 4 semanas ($p < 0,05$), pero a los 6 meses volvió a 63,5 cm H₂O (15-75). La ACOM pasó de 3,3 (0-76,6) a 9,45 ml/cm H₂O (1,7-94,7) a las 4 semanas ($p < 0,05$), pero a 6 meses fue parecida a la basal con una mediana de 5,9 (1,8-38) ml/cm H₂O. En resumen, la mejoría de CV, PMD y ACOM a las 4 semanas fue estadísticamente significativa, pero a los 6 meses se desvanece y solo la CV seguía siendo significativamente mayor que la basal. La videourodinámica mostró cambios en la morfología vesical, que pasó a ser más lisa en el 83,3% de los pacientes a las 4 semanas de la inyección. En tres casos (25%) la mejoría urodinámica se mantuvo al año de la primera inyección y uno de ellos mantiene los cambios a los 18 meses de la primera inyección. El 66,7% de los pacientes presentaban reflujo vesicoureteral, que desapareció en el 75% de estos (4 semanas y 6 meses). Diez pacientes (83,3%) presentaban contracciones no inhibidas que desaparecieron en 9 de ellos en el control inicial y reaparecieron en 3 casos en los controles tardíos.

Se ha analizado la evolución urodinámica tras la segunda y la tercera inyección. La CV tras la segunda tuvo una mediana de 304 ml (100-425) y tras la tercera inyección de 293 ml (43-400), ($p < 0,05$ respecto a la CV basal). La PMD fue 33 cm H₂O (17-90) tras la segunda inyección y 30 cm H₂O (5-47) tras la tercera, encontrándose sólo significación estadística en los cambios de la PMD tras la segunda inyección. La ACOM tras la segunda inyección fue 9,2 (3,8-90) ml/cm H₂O y tras la tercera inyección 10,9 ml/cm H₂O, (0,6-25) siendo de significación estadística la mejoría tras la segunda inyección con respecto a la basal.

En el 58,3% de los casos el resultado de las inyecciones sucesivas con BTX-A se ha considerado eficaz desde el punto de vista clínico y urodinámico, manteniéndose secos con CVI cada 3 horas. En estos niños se ha conseguido evitar la ampliación vesical. El niño con las válvulas consiguió buena acomodación y capacidad tras dos inyecciones en el detrusor, lo que permitió cerrar la ureterostomía. Posteriormente el paciente ha mantenido las presiones vesicales bajas sin necesidad de nuevos tratamientos. En tres pacientes (25%) consideramos que el tratamiento con inyección de BTX-A en el detrusor obtuvo un resultado funcional malo o insuficiente, siendo necesario realizar ampliación vesical con sigma.

Discusión

La inyección de BTX-A en el detrusor ha producido una mejoría clínica y urodinámica a las 4 semanas en la mayoría de los pacientes con disfunción vesical con alta presión y baja acomodación. En la cistomanometría de llenado la capacidad vesical es el valor que experimenta mayor y más duradera mejoría. Este hecho puede explicar que la mayoría de los pacientes permanecen secos con cateterismo vesical intermitente. En cualquier caso, el efecto de la inyección disminuye con el tiempo, siendo necesario realizar nuevas inyecciones. El estudio de nuestra serie pone de manifiesto que las inyecciones sucesivas producen efectos similares a los observados tras la primera inyección. En la mayoría de los niños tratados por disfunción vesical neurológica se ha conseguido evitar la realización de una ampliación vesical a medio plazo.

Tuvimos dos casos en los que no hubo respuesta urodinámica ni clínica tras la primera inyección, ni mejoraron tras inyecciones repetidas. Estos dos pacientes presentaron infección de orina en los días posteriores a la inyección, lo que podría haber interferido con los resultados. Se necesita mayor experiencia para identificar factores que determinen la ausencia de respuesta al tratamiento con BTX-A. El comportamiento urodinámico del niño con válvulas de uretra ha sido superponible al resto de los pacientes de la serie³.

Desde 1990 diversos autores han comunicado la utilidad de la BTX-A en urología, tanto para el tratamiento de la hiperactividad del detrusor como de la disinergia véscico-esfinteriana y de la hiperactividad del detrusor por disfunción vesical neurógena en niños⁴⁻⁷. Queremos llamar la atención sobre el efecto obtenido en el niño con válvulas de uretra posterior con una vejiga desfuncionalizada de alta presión y baja acomodación, sin hiperreflexia vesical. El comportamiento urodinámico de este niño ha sido superponible al resto de los pacientes de la serie, como se ha demostrado en otros casos de disfunción vesical no neurogénica³. El mecanismo de acción se basa en un bloqueo de la inervación parasimpaticomimética. Por ese motivo también se han tratado con éxito la acalasia o la hiperhidrosis⁸. Sin embargo, los efectos de la inyección de BTX-A son recortados en el tiempo, lo que hace necesario repetir las inyecciones en el tiempo, manteniendo así la mejoría⁹, aunque también se ha descrito resistencia tras inyecciones repetidas¹⁰. La inyección repetida de BTX-A en el detrusor permite tratar de manera fácil y con poca morbilidad las alteraciones tanto clínicas como urodinámicas en niños con disfunción vesical neurogénica y no neurogénica, consiguiendo incluso evitar a corto y medio plazo la ampliación vesical en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es necesario realizar estudios con seguimientos prolongados para determinar su efecto y seguridad a largo plazo. Este tratamiento se puede considerar también en el caso de intolerancia a anticolinérgicos orales, por su baja incidencia de complicaciones y buena tolerancia. En resumen, la inyección de BTX-A en el detrusor puede indicarse tanto en pacientes con vejiga hiperrefléxica como con vejiga de

baja acomodación y alta presión, puesto que la respuesta es similar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chavarria Mendoza J, Conejero Sugranes J, García Fernández L, Conejero Olesti A, Ramírez Garceran L, Sarrias Lorenz F. Review of the use of botulinum toxin in urology. *Arch Esp Urol*. 2002;55:167-76.
2. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: Current state of the art. *Eur Urol*. 2003;44:165-74.
3. Lemack GE. Intradetrusor botulinum toxin injections for neurogenic overactive bladder: Are we there yet? *Eur Urol*. 2008;53:240-1.
4. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: A double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990;71:24-6.
5. de Miguel F, Chancellor MB. Pittsburgh experience with botulinum toxin A injection. *Actas Urol Esp*. 2006;30:310-4.
6. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: Preliminary results. *Urology*. 2002;59:325-7.
7. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol*. 2003;44:139-43.
8. Reitz A, Schurch B. Intravesical therapy options for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord*. 2004;42:267-72.
9. Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2007;52:1729-35.
10. Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):804.