

Toxina botulínica intravesical en la vejiga hiperactiva refractaria y repercusión en la calidad de vida

Intravesical botulinum toxin in refractory overactive bladder and its impact on quality of life

Miriam Artés Artés^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5687-5605>

Florencio Manuel Marín Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-4387-252>

Emny Rochell Bobadilla Romero¹ <https://orcid.org/0000-0003-3191-2806>

Víctor Javier García Porcel¹ <https://orcid.org/0000-0001-8979-2937>

José David Jiménez Parra¹ <https://orcid.org/0000-0001-7823-1448>

Pablo Luís Guzmán Martínez-Valls¹ <https://orcid.org/0000-0001-5847-7248>

¹Hospital General Universitario “Reina Sofía”. Murcia, España.

*Autor para la correspondencia: miriam.artes.artes@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La vejiga hiperactiva es una entidad clínica con elevada prevalencia que repercute en la calidad de vida. La toxina botulínica ha demostrado ser efectiva mejorando la sintomatología y vida de los pacientes.

Objetivo: Evaluar el resultado, complicaciones y repercusión de la calidad de vida en pacientes con vejiga hiperactiva después de la aplicación intravesical de toxina botulínica.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo con 85 pacientes que presentan vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento médico y en los que se aplicó inyección intravesical de toxina botulínica entre 2016 y 2018. Se revisaron las complicaciones y los resultados de los cuestionarios OAB-V8 (vejiga hiperactiva), ICIQ-SF (incontinencia urinaria) y el Cuestionario de Salud SF-36 (calidad de vida) antes y

después del tratamiento. Para la comparación de resultados se utilizó la prueba T de Student para datos apareados o Wilcoxon. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: La presencia de un residuo posmiccional elevado fue la complicación más frecuente en los pacientes (16,47 %), seguida de un urocultivo positivo en el 9,41 %. Los cambios en los parámetros de los cuestionarios un mes después de aplicado el tratamiento comparados con la valoración preaplicación fueron estadísticamente significativos para el OAB-V8 e ICIQ-SF, aunque no para el Cuestionario de Salud SF-36. Las dimensiones más afectadas fueron la función física y social y el rol físico y emocional.

Conclusiones: La aplicación intravesical de toxina botulínica es un procedimiento seguro y bien tolerado, con mínimas complicaciones, lo que mejora la calidad de vida y reduce los episodios de urgencia e incontinencia urinaria.

Palabras clave: toxina botulínica; vejiga hiperactiva; calidad de vida relacionada con salud.

ABSTRACT

Background: Overactive bladder is a clinical entity with a high prevalence that causes a great impact on the quality of life. Botulinum toxin has been shown to be effective in the treatment of this pathology, improving the symptoms and life of patients.

Objective: The objective of this study is to evaluate the outcome, complications and impact of quality of life in patients with refractory overactive bladder after intravesical application of botulinum toxin.

Material and methods: It is carried out a prospective study of 85 patients with overactive bladder refractory to medical treatment and in whom intravesical injection of 100 UI of botulinum toxin was performed between 2016 and 2018. The characteristics of the patients, complications and the results of the questionnaires OAB-V8 (Overactive Bladder), ICIQ-SF (Urinary incontinence) and the SF-36 Health Questionnaire (Quality of life) before and after the application of the treatment have been reviewed. For the comparison of results, the Student's t-test for paired

data or Wilcoxon was used. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The most frequent complication was to present a high postvoid residual in 16.47% of the patients, followed by a positive urine culture in 9.41%. The changes in the parameters of the questionnaires after the month of application, compared to the pre-application assessment, were statistically significant for OAB-V8 scale and for ICIQ-SF questionnaire, but not for the Health Questionnaire SF-36. The most affected dimensions were the physical and social function and the physical and emotional role.

Conclusions: The intravesical application of botulinum toxin is a safe and well tolerated procedure, with minimal complications, which reduces episodes of urgency and urinary incontinence, improving the quality of life of patients.

Keywords: botulinum toxin; overactive bladder; health-related quality of life.

Recibido: 27/12/2020

Aceptado: 14/04/2021

Introducción

La vejiga hiperactiva es una entidad clínica con una elevada prevalencia. Se define como la urgencia miccional asociada con aumento de la frecuencia urinaria y nicturia relacionada o no con incontinencia de urgencia si no hay infección demostrada u otra enfermedad obvia. Provoca un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes con un impacto negativo sobre el bienestar emocional y las actividades cotidianas y sociales.^(1,2,3)

Se considera vejiga hiperactiva refractaria a la ausencia de respuesta al tratamiento médico con anticolinérgicos y/o agonistas beta3. En este punto, una alternativa de tratamiento es la toxina botulínica, que actúa a nivel de la unión presináptica vesical inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esto provoca una

denervación química temporal con pérdida de la contracción muscular, que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de este padecimiento, pues mejora la sintomatología y la vida de los pacientes.^(4,5)

El objetivo del presente estudio es evaluar el resultado, complicaciones y repercusión en la calidad de vida de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria después de la aplicación intravesical de Toxina botulínica tipo A.

Métodos

Se realiza un estudio prospectivo de 85 pacientes que presentan vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento médico. A todos se les aplicó inyección intravesical de toxina botulínica tipo A entre 2016 y 2018 en el Hospital General Universitario “Reina Sofía” de Murcia, España.

El procedimiento se realiza de forma ambulatoria en las consultas externas de Urología. Previa instilación endovesical de lidocaína (20 ml al 1 %) más bicarbonato (30 ml al 14 %) 30 minutos antes del procedimiento, se realiza la aplicación intravesical de 100 unidades de toxina botulínica bajo visión cistoscópica en 20 lugares diferentes en la pared vesical, en la profundidad de la capa muscular.

Se recogieron datos epidemiológicos como el sexo del paciente, su edad, su índice de masa corporal y si presentaban algún antecedente neurológico, psiquiátrico, quirúrgico pélvico o diabetes mellitus. También se revisaron las complicaciones surgidas tras el procedimiento y los resultados de los cuestionarios OAB-V8 (vejiga hiperactiva),⁽⁶⁾ ICIQ-SF (incontinencia urinaria)⁽⁷⁾ y el Cuestionario de Salud SF-36 (Calidad de vida)⁽⁸⁾ antes y un mes después de la aplicación del tratamiento.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa EPIDAT versión 4.2. Para la comparación de resultados se utilizó la prueba T de Student para datos apareados o Wilcoxon. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

En la tabla 1 se describen las principales características demográficas y clínicas de la población. Destaca que el 71,75 % son mujeres, con una edad media de 65,4 años y un índice de masa corporal (IMC) de 30,04. Alrededor del 20 % de los pacientes presentaban diabetes mellitus o tenían algún antecedente neurológico. Aproximadamente el 50 % presentaba también algún antecedente psiquiátrico o quirúrgico pélvico.

Tabla 1- Características demográficas y clínicas

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	61	71,75
Hombre	24	28,24
DM	20	23,53
A. neurológicos	16	18,82
A. psiquiátricos	35	41,18
A. pélvicos/quirúrgicos	44	51,76
	Media	Desviación típica
Edad	65,4	15,15
IMC	30,04	6,38

*DM: Diabetes mellitus

*A.: Antecedentes

*IMC: Índice de masa corporal

Respecto a las complicaciones, resumidas en la tabla 2, la más frecuente fue la presencia de un residuo posmiccional elevado en el 16,47 % de los pacientes, seguida de un urocultivo positivo en el 9,41 %. La puntuación media de la escala visual analógica del dolor fue de 3,46. No se observaron diferencias en cuanto al sexo y las complicaciones ($p > 0,05$).

Tabla 2- Complicaciones

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Urocultivo +	8	9,41
RAO	1	1,18
RPM >100	14	16,47
Autocateterismos	2	2,35
Hematuria intensa	0	0
	Media	Desviación típica
Puntuación EVA	3,46	2,2

*RAO: Retención aguda de orina.

*RPM: Residuo posmiccional.

*EVA: Escala Visual Analógica del dolor.

Los cambios en los parámetros de los cuestionarios al mes posaplicación con respecto a la valoración preaplicación fueron estadísticamente significativos para el cuestionario OAB-V8 e ICIQ-SF, pero no para el Cuestionario de Salud SF-36. Esto se resume en la tabla 3. Si se divide por sexo y edad (≤ 50 años o >50 años) también encontramos diferencias significativas en el resultado de los Cuestionarios OAB-V8 e ICIQ-SF ($p < 0,05$), pero no para el Cuestionario de Salud SF-36 ($p > 0,05$).

Tabla 3- Resultados de los cuestionarios

	Pre-Botox		Pos-Botox		<i>p</i>
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Escala OAB-V8	31,53	6,34	18,89	7,79	0,000
Cuestionario ICIQ-SF	16,47	5,64	9,22	6,49	0,003
Cuestionario Salud SF-36	55,45	6,75	56,46	6,58	0,309

Los resultados del Cuestionario de Salud SF-36 según dimensiones se resumen en la tabla 4. Las dimensiones más afectadas fueron la función física y social y el rol físico y emocional. No se aprecian diferencias en cuanto a sexo y edad (≤ 50 años

o >50 años), salvo el rol emocional, que afectó más a mujeres y al grupo etario de menos de 50 años. Aproximadamente el 71,76 % de los pacientes refirió mejoría tras la aplicación de la toxina botulínica.

Tabla 4- Resultados del Cuestionario de Salud SF-36 según dimensiones

	Pre-Botox		Pos-Botox		p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Función física	48,45	33,70	45,52	34,65	0,540
Rol físico	31,03	40,45	29,31	41,23	0,794
Dolor corporal	42,41	30,08	54,48	24,29	0,046
Salud general	64,17	12,83	63,97	12,63	0,660
Vitalidad	55,76	11,54	55,86	10,01	0,238
Función social	48,71	11,74	45,69	10,71	0,440
Rol emocional	57,47	47,89	50,57	50,09	0,585
Salud mental	56,41	9,28	58,07	9,776	0,381

Discusión

Nuestros resultados señalan que, de acuerdo a los puntos de la Escala OAB-V8 y del Cuestionario ICIQ-SF, se observó mejoría de 31,53 a 18,89 puntos y de 16,47 a 9,22 puntos posaplicación de toxina botulínica intravesical respectivamente, lo que mejoró la sintomatología y la calidad de vida de estos pacientes.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por *Srikrishna* y otros en 2007,⁽⁹⁾ quienes informan de mejorías en la calidad de vida y en los síntomas de urgencia, frecuencia e incontinencia. Los resultados también son semejantes a los obtenidos por *Rapp* y otros en 2004,⁽¹⁰⁾ quienes demuestran una mejoría de los síntomas asociados con la hiperactividad de la vejiga durante al menos seis meses después del tratamiento y con mínimos efectos secundarios.

Los resultados del Cuestionario de Salud SF-36 no muestran diferencias significativas preaplicación y posaplicación de la toxina botulínica, pero

observamos que las dimensiones más afectadas son la función física y social y el rol físico y emocional. Este cuestionario puede estar influenciado por otras enfermedades, motivo por el cual podemos no encontrar mejoría en sus resultados. A diferencia de estos resultados, *Álvarez* y otros en 2016⁽¹¹⁾ reportan una mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria que recibieron 300 unidades de toxina botulínica tipo A divididos en 30 sitios de punción y a quienes se les aplicó el Cuestionario de Salud King's.

En el estudio de *Durán* y otros realizado en 2017,⁽¹²⁾ al igual que en el nuestro, se observa que la vejiga hiperactiva causa una importante repercusión negativa en la vida de estos pacientes al realizar sus actividades cotidianas, así como en su vida social y salud emocional. A 16 pacientes con lesión medular y vejiga neurógena se les aplicó toxina botulínica intravesical. En ellos se observó un incremento de la capacidad vesical, disminución de la incontinencia urinaria, así como cambios positivos en la calidad de vida.

Pérez y otros⁽²⁾ reportan la experiencia de 100 unidades de toxina botulínica inyectada dentro del músculo detrusor repartidas en 30 localizaciones en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria. Se observó una mejoría clínica y urodinámica, siendo esta mayor en pacientes menores de 50 años. Esto produce una mejoría en la calidad de vida, que se ve reflejado en los resultados de los cuestionarios de vejiga hiperactiva y calidad de vida Potenziani.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, *Chapple* y otros⁽¹³⁾ demostraron que el tratamiento con toxina botulínica tipo A 100 unidades, proporciona mejoras estadísticamente significativas, clínicamente relevantes en todos los síntomas de vejiga hiperactiva, dando lugar a efectos positivos en la calidad de vida de los pacientes, lo que se reflejó en los cambios desde el inicio en todos los dominios del cuestionario de Calidad de Vida relacionada con la Incontinencia y el Cuestionario de Salud King's.

En nuestro estudio se reportan complicaciones como retención urinaria en un paciente, infección del tracto urinario en ocho pacientes, un residuo posmiccional elevado en 14 pacientes y dos casos que precisaron autocateterismos. Al igual que

en otros estudios, apreciamos que una de las complicaciones más frecuentes fue presentar un residuo posmiccional elevado e infección del tracto urinario.^(5,14) Puede presentarse también hematuria leve, dolor pélvico y disuria autolimitadas.⁽²⁾

Diversas investigaciones se han realizado para evaluar qué cantidad de dosis de toxina botulínica, número de inyecciones y localización de estas es la más óptima para disminuir los síntomas de la vejiga hiperactiva con el mínimo de efectos secundarios. Una dosis de 100 unidades se ha visto suficiente para el tratamiento de esta enfermedad.^(1,3,5,14)

En un metaanálisis de 2020⁽¹⁵⁾ se informó que una dosis de 200 y 300 unidades de Botox pueden mejorar esta sintomatología sin diferencias significativas en los efectos adversos. Se ha comparado la aplicación de 10 inyecciones de la toxina o 30, sin observarse diferencias, salvo que se reporta menos dolor en el caso de las 10 inyecciones.⁽¹⁾ *Mahajan* realiza cinco inyecciones de Botox, la primera inyección en la línea media, justo encima del trígono (dos a la izquierda y dos a la derecha) para minimizar la incomodidad del paciente con menos inserciones de agujas.⁽¹⁴⁾ La toxina debe administrarse en el músculo detrusor, y se ha notado que puede inyectarse a nivel del trígono sin aumentar el riesgo de reflujo vesico-ureteral.^(5,16) *Doherty* y otros⁽¹⁶⁾ explican que si en un paciente con vejiga hiperactiva falla su tratamiento inicial de 100 unidades de Botox intradetrusor, se puede aumentar la dosis inyectada a 150-200 unidades. Se puede inyectar a nivel del trígono si se evitó en tratamiento inicial; y no incrementar el número de sitios de inyección, ya que no aumenta la respuesta clínica.

De acuerdo a nuestros resultados se aconseja la aplicación de toxina botulínica intravesical en pacientes con vejiga hiperactiva refractarias a tratamiento convencional. Además, se recomienda la aplicación de cuestionarios que ayudan a medir los síntomas de la vejiga hiperactiva y de calidad de vida en estos pacientes en la consulta de primer contacto y tras la aplicación del tratamiento.

Conclusiones

Los cuestionarios clínicos son un instrumento sencillo y de gran utilidad para la evaluación de los síntomas e impacto sobre la calidad de vida. En los Cuestionario OAB-V8 e ICIQ-SF encontramos diferencias significativas, pero no en el Cuestionario de Salud SF-36. Hay que tener en cuenta que el Cuestionario-SF ICIQ mide también el impacto en la calidad de vida, y que el Cuestionario de Salud SF-36 puede estar influenciado por otras enfermedades.

La aplicación intravesical de toxina botulínica es un procedimiento seguro y bien tolerado, con mínimas complicaciones, que reduce episodios de urgencia y de incontinencia urinaria. Con la aplicación de este procedimiento se logra una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, por lo que se considera como un tratamiento adecuado para la vejiga hiperactiva refractaria.

Referencias bibliográficas

1. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD005493. PMID: 22161392. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005493.pub3>
2. Pérez RJ, Reyes MA. Vejiga hiperactiva y su manejo con toxina botulínica tipo A en el Hospital General de México. Rev Mex Urol. 2010 [acceso 13/10/2020];70(4):228-42. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2010/ur104h.pdf>
3. Siddiqui N, Reynolds WS. Botulinum toxin for treatment of lower urinary tract conditions: Indications and clinical evaluation. UpToDate. 2020 [acceso 28/10/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/botulinum-toxin-for-treatment-of-lower-urinary-tract-conditions-indications-and-clinical-evaluation>

4. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. 2019 [acceso 13/10/2020]. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2019.pdf>
5. Hsieh P, Chiu H, Chen K, Chang C, Chou EC. Overactive Bladder. Toxins (Basel). 2016;8(59):1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins8030059>
6. Brenes F, Angulo J, Ochayta D, Rejas J, Arumí D, Cañadas A, Lizarraga I. Validación psicométrica de las escalas OAB-V8 y OAB-V3 para la detección de pacientes con probable vejiga hiperactiva en la población española. Medicina Clínica. 2014;143(12):521-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.032>
7. Busquets M, Serra R. Validación del cuestionario International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form (ICIQ-SF) en una población chilena usuaria del Fondo Nacional de Salud (FONASA). Rev Med Chile. 2012;140:340-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000300009>
8. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, Alonso J. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit. 2005 [acceso 13/10/2020];19(2):135-50. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/gsv19n2/revision1.pdf>
9. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Vella M. Management of overactive bladder syndrome. Postgr Med J. 2007;83:481-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2007.057232>
10. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. Urology. 2004 Jun;63(6):1071-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.01.041>. PMID: 15183952
11. Álvarez RL, González R, Elizalde VM. Calidad de vida como respuesta al tratamiento intravesical con toxina botulínica tipo A, en el síndrome de vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento convencional. Rev Chil Obs Ginecol. 2016;81(1):9-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000100002>

12. Durán-Ortiz S, García-Herrera DA, Pérez-Hernández BO, Pérez Zavala, R.; León S. Aplicación intravesical de toxina botulínica y su repercusión en la calidad de vida de pacientes con lesión medular y vejiga neurogénica. Experiencia institucional. Rev Mex Urol. 2017;77(6):453-463. DOI: <http://dx.doi.org/10.24245/revmexurol.v77i6.1179>
13. Trial P, Chapple C, Sievert K, Macdiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, et al. On a botulinum toxin A 100 U Significantly Improves All Idiopathic Overactive Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinenc: A Randomised. Eur Urol. 2013;64(2):249-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.001>
14. Mahajan T. Botulinum toxin for treatment of overactive bladder: Injection and complications. UpToDate. 2020 [acceso 28/10/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/botulinum-toxin-for-treatment-of-overactive-bladder-injection-and-complications>
15. Gong Q, Xu Y, Xu J, Ding X, Guo C, Hanson C. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Using Botulinum Toxin A at Different Dosages for Urinary Incontinence in Patients with Overactive Bladder. Front Pharmacol. 2020;10(January):1-16. PMID: 32009968; PMCID: PMC6974921. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01618>
16. Doherty A, Hennessey DB, Onggo JR, Ranasinghe W, Gani J. Modifications to Botulinum toxin A delivery in the management of detrusor overactivity recalcitrant to initial injections: a review. World J Urol. 2019 May;37(5):891-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2456-7>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Miriam Artés Artés: Conceptualización. Investigación. Metodología. Análisis formal. Administración del proyecto. Visualización. Redacción del borrador original. Redacción, revisión y edición.

Emmy Rochell Bobadilla Romero: Curación de datos.

Florencio Manuel Marín Martínez: Recursos.

Víctor Javier García Porcel: Software.

José David Jiménez Parra: Supervisión.

Pablo Luís Guzmán Martínez-Valls: Validación.