



Asociación Urológica de
Centroamérica y el Caribe

Experiencia con Uso de Onabotulinumtoxina A en Pacientes con Vejiga Neurogénica por Disrrafismo Espinal.

Experience with the Use of Botulinum Toxin Type a in Patients With Neurogenic Bladder Due to Spinal Dysrraphism.

Dra. Celeste Alston¹, Dr. Carlos Marín¹, Dr. Alejandro Jiménez¹, Dr. Jorge Castro.¹

(1) Clínica de Espina Bifida, Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera, Panamá
Correo electrónico: carlos_0919@hotmail.com , celestealston@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir los principales hallazgos clínicos y urodinámicos en pacientes con vejiga neurogénica manejados con toxina botulínica.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un solo centro con revisión expedientes clínicos, estudios urodinámicos e imágenes de pacientes con vejiga neurogénica, comparando hallazgos antes y después de la aplicación de onabotulinumtoxina A.

Resultados: En 36 pacientes se colocó onabotulinumtoxina A de forma ambulatoria, en pacientes pediátricos entre los 3 y los 15 años, a dosis de 10 UI/Kg con dosis máxima de 200 UI; sin reportarse complicaciones postoperatorias mayores. Todos los pacientes tenían vejiga neurogénica secundaria a disrrafismo espinal y se las había dado manejo con antimuscarínicos y cateterismo intermitente.

Dentro de los hallazgos clínicos observamos disminución del escape entre cateterismos luego de la aplicación. En los urodinámicos observamos aumento en la capacidad cistométrica, disminución de la presión de detrusor a la capacidad máxima, con escape a volúmenes más alto con significancia estadística en las variables mencionadas.

Conclusiones: Las inyecciones de onabotulinumtoxina A mejoraron significativamente no solo los síntomas clínicos, sino también los parámetros urodinámicos en pacientes con vejiga neurogénica secundaria a disrrafismo espinal. Esta es una técnica simple, con efectos adversos mínimos y generalmente es bien tolerada.

PALABRAS CLAVE

Onabotulinumtoxina, Vejiga Neurogénica, Disrrafismo Espinal.

ABSTRACT

Objective: Describe the main clinical and urodynamic findings in patients with neurogenic bladder managed with botulinum toxin.

Materials and methods: A retrospective observational study was conducted in a single center with a clinical record review, urodynamic studies and images of patients with neurogenic bladder, comparing findings before and after the application of onabotulinumtoxin A.

Results: Onabotulinumtoxin A was placed on an outpatient basis in 36 patients, in pediatric patients between 3 and 15 years, a dose of 10 IU / Kg with a maximum dose of 200 IU; without reporting major postoperative complications. All patients affected neurogenic bladder secondary to spinal dysrraphism and had been given management with antimuscarinics and intermittent catheterization.

Within the clinical findings, we observed decreased leakage between catheterizations after application. In the urodynamics we observed an increase in cystometric capacity, a decrease in detrusor pressure at maximum capacity, with escape to higher volumes with statistical significance in the mentioned variables.

Conclusions: Onabotulinumtoxin A injections significantly improved not only clinical symptoms, but also urodynamic parameters in patients with neurogenic bladder secondary to spinal dysrraphism. This is a simple technique, with minimal adverse effects and is generally well tolerated.

KEYWORDS

Onabotulinumtoxin, Neurogenic Bladder, Spinal Dysrraphism.

INTRODUCCIÓN

El tracto urinario inferior normal permite adecuada coordinación entre el llenado a baja presión y vaciado voluntario periódico de la vejiga, dada la complejidad de su control neural, lesiones del sistema nervioso que afectan los sistemas simpáticos, parasimpático o somáticos pueden tener efectos variados sobre el tracto urinario inferior.¹

Vejiga neurogénica es un término médico aplicado a una variedad de disfunciones de la vejiga debido a una patología neurológica conocida. La causa más común de

vejiga neurogénica en niños es el disrafismo espinal. Otras causas de vejiga neurogénica son parálisis cerebral, agenesia sacra, médula espinal anclada o malformaciones asociadas con ano imperforado, malformaciones cloacales y traumas de médula espinal.²

Las evaluaciones urodinámicas describen la función de la vejiga y la disfunción de la vejiga y los esfínteres. Analizando datos de investigaciones urodinámicas, Madersbacher describió cuatro grupos de pacientes con vejiga neurológica³

- a) Hiperactividad del detrusor con hiperactividad del esfínter
- b) Inactividad del detrusor con hiperactividad del esfínter
- c) Hiperactividad del detrusor con inactividad del esfínter
- d) Inactividad del detrusor con inactividad del esfínter

Sobre la base de esta clasificación simple de vejiga neurogénica, se proporciona la estrategia terapéutica para cada niño. Los factores más importantes de las investigaciones urodinámicas que predicen el riesgo de complicaciones son los siguientes:

- a) Aumento de la presión del punto de fuga del detrusor por encima de 40 cm de H₂O (DLPP). Este es el valor más bajo de la presión del detrusor a la que se observa una fuga en ausencia de tensión abdominal o contracción del detrusor.

- b) Disminución de acomodación vesical a menos de 20 ml / cm H₂O.

La acomodación o compliance vesical es la relación entre el cambio en el volumen de la vejiga (ΔV) y el cambio en la presión del detrusor.

$$(\Delta P_{det}): C = \Delta V / \Delta P_{det} \text{ (mL / cmH}_2\text{O)}.$$

- c) Disinergia detruso-esfinteriana es una contracción del detrusor simultánea con la contracción de la uretra y / o la actividad muscular estriada periuretral.

- d) Presión de almacenamiento elevada con disminución de la capacidad de la vejiga.

Ambos son causados por la hiperactividad del detrusor. La disminución de la presión de almacenamiento podría lograrse corrigiendo la hiperactividad del detrusor y aumentando el cumplimiento de la vejiga.

Detrusor hiperactivo es una observación urodinámica caracterizada por involuntaria contracción del detrusor durante la fase de llenado que puede ser espontánea o provocada. El diagnóstico del mismo se basa en las observaciones del estudio urodinámico. Si esas contracciones son causadas por una condición neurogénica, se le llama detrusor hiperactivo neurogénico.

El detrusor de hiperactividad neurogénico se observa con mayor frecuencia en niños con disrafismo espinal y lesión de la médula espinal, pero también se puede observar en pacientes con parálisis cerebral. En la mayoría de los casos en la literatura, se encontró que la incontinenia urinaria entre pacientes con afecciones neurológicas subyacentes estaba asociada con detrusor hiperactivo.²

El tratamiento convencional o estándar de vejiga neurogénica, involucra el cateterismo intermitente limpio y a drogas anticolinérgicas, medidas que favorecen el vaciado vesical y el adecuado almacenamiento de orina. Los anticolinérgicos son utilizados para disminuir la sobreactividad del detrusor y descender las presiones intravesicales de almacenamiento cuando la pared vesical expresa baja o inadecuada acomodación. Alrededor del 85-90% de los pacientes responden adecuadamente a este esquema terapéutico. El restante 10-15% de los pacientes, puede presentar refractariedad o intolerancia a los anticolinérgicos y requerir de otras alternativas de tratamiento de segunda línea, tales como la toxina botulínica tipo A intradetrusor.⁴

Previo a la disponibilidad de las terapéuticas alternativas de segunda línea; las cistoplastias de aumento adquirieron un importante rol para resolver la refractariedad o intolerancia al esquema estándar. Pero debido a la creciente morbilidad de estos procedimientos reconstructivos; en los que se utilizan segmentos intestinales; se ha puesto la atención en terapias menos cruentas e invasivas.⁵

El número de procedimientos de aumento de la vejiga pediátrica en los Estados Unidos está disminuyendo. La razón de esta disminución no está clara, pero puede deberse al manejo agresivo temprano de la vejiga, opciones de manejo menos invasivas como la toxina botulínica y un mayor reconocimiento de complicaciones a largo plazo después del aumento vesical.⁶ (6 DA, 2017)

La toxina botulínica A fue aprobada por la FDA en adultos para inyección intravesical en el tratamiento de la incontinenia urinaria debido a detrusor hiperactivo. Evaluaciones prospectivas en niños con vejiga neurogénica también puede corresponder al potencial de inhibición de la remodelación perjudicial en ciertas vejigas.⁹

Si bien, los resultados que se reportan respecto al uso de ToxBa en niños con sobreactividad vesical neurogénica y no neurogénica son alentadores, no existe consenso sobre dosis óptimas, número y localización de las inyecciones, cuestiones técnicas y de instrumental cistoscópico, tiempo en la repetición de las inyecciones y límites de seguridad.¹⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, retrospectivo, cuantitativo y descriptivo de tipo trasversal en un solo centro, con revisión expedientes clínicos, estudios urodinámicos, imágenes y una encuesta telefónica para

evaluar continencia en pacientes con vejiga neurogénica comparando hallazgos antes y después de la aplicación de onabotulinumtoxina A.

La evaluación urodinámica se realizó con equipo Delphis version 11 Labory ®, se cateterizó a todos los niños con sonda 6 French, doble lumen. La presión intraabdominal fue capturada con sonda-balón rectal 9 Fr de silastix. El llenado vesical se realizó con agua destilada a una velocidad de 10 ml/minuto, tasa del 10% de capacidad vesical de acuerdo con la edad.

Las variables urodinámicas consideradas para las comparaciones fueron: capacidad cistométrica máxima, CCM (ml); presión detrusor máxima, Pdetmax (cm de agua). Presión del detrusor de escape Pd esc (cm de agua) y volumen de escape (mL).

El llenado vesical se interrumpió cuando se alcanzó la capacidad vesical esperada para la edad de cada paciente y/o se presentaba fuga de orina.

Bajo anestesia general, se realizó la inyección de onabotulinumtoxina A, se utilizó aguja de Cook 5 French, de 25 cm, cistoscopio con camisa de 9,5 y 17 French, según edad del paciente. Se inyectó a una dosis de 10 unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal, en detrusor del

cuerpo vesical, excluyendo trígono y meatos ureterales. Se punzaron de 30 a 40 sitios vesicales, con una carga total máxima de 200 UI.

Luego del procedimiento, el paciente permaneció en observación hasta recuperación postanestésica, se envió a casa con sonda uretral la cual se retira a las 24 horas.

Se realizó una encuesta telefónica para evaluar el grado de continencia de los pacientes entre un cateterismo y otro luego de la aplicación de toxina botulínica. Se utilizó al escala propuesta por informe de actualización del Comité de Normalización de la International Children's, Continence Society, 2016 ¹¹, la cual se clasificó como respuesta completa si el pañal estaba seco el 100 % de tiempo entre cateterismo; parcial más del 50 % y sin respuesta menos de 50 % entre cateterismo.

Se creó la base de datos en EXCEL, para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó el estadístico z y para las cualitativas se realizó la prueba de Shi².

RESULTADOS

Desde el inicio en nuestro centro de la aplicación de Toxina botulínica en 2015 a 2019 se realizaron 67 aplicaciones de toxina botulínica, 73 % se realizaron en los últimos 2 años. (Tabla N°1).

Tabla 1.

NÚMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES A LOS QUE SE LES APLICÓ BOTOX DESDE 2015 HASTA 2019

Año de Aplicación	Cantidad de Aplicaciones	% por año
2019	24	36%
2018	25	37%
2017	10	15%
2016	4	6%
2015	2	3%
Total	67	100%

Un total de 36 pacientes fueron sometidos a este procedimiento, 25 de los cuales fueron niñas y 11 niños.

Todos los pacientes tenían vejiga neurogénica secundaria a disrrafismo espinal; todos se las había dado manejo con antimuscarínicos y cateterismo intermitente.

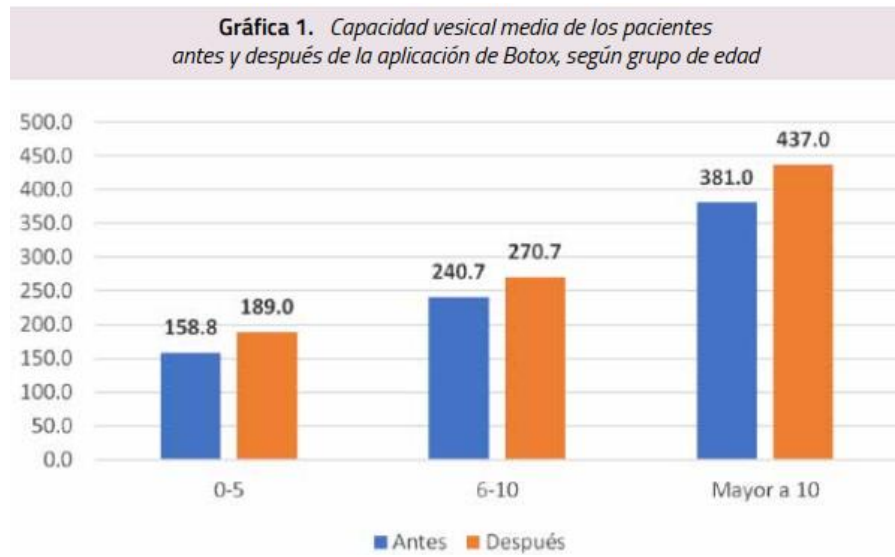
Se estratificó por grupos de edad a los pacientes, observando un 24 % de 0 a 5 años, 35 % de 6 a 10 años y 38 % mayores de 10 años.

Se realizaron urodinamias antes y después de la colocación de toxina botulínica; se evaluó la capacidad cistométrica total, observando un aumento de la media en todos los grupos de edad. En el grupo de 0 a 5 años la media de la capacidad cistométrica aumento de 158.8 a 189 ml; en

el grupo de 6 a 10 años paso de 240 a 270 ml y en el grupo de mayores de 10 años de 381 a 437 ml.

El promedio de la presión máxima del detrusor de igual forma se evaluó por grupos de edad, antes y después de la aplicación de la toxina, observando que en el grupo de los menores de 5 años, aunque presentó un ligero aumento se mantuvo debajo de 40 cm H₂O. En el grupo de 6 a 10 años y en el grupo de mayores de 10 años se observó disminución partiendo de altas presiones antes del tratamiento, de 48.8 a 31.3 cm de H₂O y de 55.4 a 38.6 cm H₂O respectivamente.

Al evaluar la presión de escape del detrusor, se agrupo por sexo, evidenciando disminución de su promedio luego de la aplicación de la toxina en ambos grupos. En las niñas el promedio previo fue de 40.5 cm H₂O y luego de la



aplicación bajo a 24.3 cm H₂O. En los niños fue de 41.5 cm H₂O previo a la aplicación bajando a 23 cm de H₂O con la aplicación de la toxina.

Se realizó el análisis de las medias para las anteriores variables cuantitativas utilizando el estadístico Z. Encontrando una $p < 0.005$ en las tres variables urodinámicas analizadas.

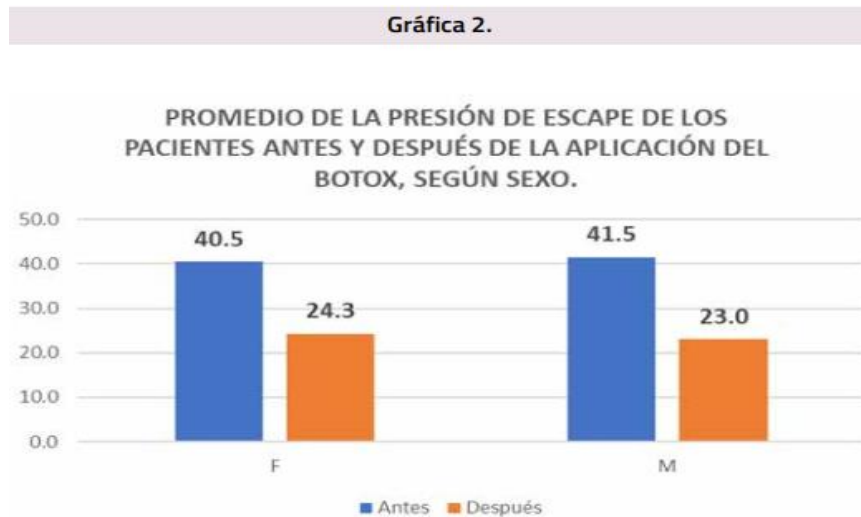


Tabla 2. Análisis de las medias.

Variable	Media Antes	Media Después	Estadístico z	P-valor
Capacidad Vesical	271.70	297.13	-78.11	0.0000000
Presión máxima del detrusor	45.46	31.00	45.61	0.0000000
Presión de Escape	40.84	23.92	47.01	0.0000000
Volumen de Escape	214.95	199.08	43.02	0.0000000

Al preguntarles a los pacientes mediante encuesta telefónica sobre la continencia urinaria entre cateterismos luego de la aplicación de la toxina, se observó que el 38 %

de los pacientes refirió presentar respuesta completa, 53 % respuesta parcial, 6 % sin respuesta y 3 % no contestaron.

Tabla 3. Proporción de pacientes con incontinencia según respuesta a tratamiento de Botox

Incontinencia	Número de Pacientes	Porcentaje
Respuesta positiva	31	91%
sin respuesta	2	6%
No contestó	1	3%
Total	34	100%

Con el interés de probar que más del 50% de los pacientes con tratamiento de aplicación de botox presentan respuesta positiva en incontinencia, se realizó la prueba de hipótesis de proporción y se obtiene que existe evidencia

altamente significativa para probar que más del 50% de los pacientes mejoran con este tratamiento, a un nivel de confianza del 95%.

Tabla 4. Prueba de hipótesis de Proporciones

Análisis	Incontinencia
Proporción evaluada	50%
Proporción de la muestra	91%
Estadístico de la prueba	8.35
P-Valor	0.00000

DISCUSIÓN

Nuestra serie es la primera serie a nivel de Centroamérica que reporta el manejo de vejiga neurogénica por disrrafismo refractaria al tratamiento convencional

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con onabotulinumtoxina A presenta mejoras significativas en los parámetros urodinámicos y clínicos en pacientes con falta de eficacia, intolerancia o contraindicación para el tratamiento con anticolinérgico.

Si bien ToxBA se utiliza en tracto urinario inferior desde los años 80, fue recién en el 2002 donde se reportó la experiencia en un grupo de 17 niños con hiperreflexia del detrusor neurogénica. Los autores concluyeron que la inyección de ToxBA en detrusor hiperrefléxico incrementa la capacidad, disminuye las presiones y mejora la *compliance* vesical, con buena tolerancia. Abogaban que podría convertirse en terapia alternativa a drogas anticolinérgicas¹²

Gamé y col. (2009)⁸ en una revisión sistemática observaron que la mayoría de los estudios presentaron una mejoría significativa en la clínica (65-87%) con pañal completamente seco entre cateterismo; así como de parámetros urodinámicos, en la mayoría de los estudios, la presión máxima del detrusor se redujo a <40 cm H2O y se incrementó la acomodación > 20 ml / cm H2O.

Las Guías Europeas de Urología Pediátrica recomiendan la aplicación de Onabotulinun toxiana A como una alternativa y una opción menos invasiva para pacientes refractarios a tratamiento con anticolinérgicos, en comparación con la cistospalstias de aumento.¹³

Sager y col. (2016)⁴ observaron que luego del tratamiento con onabotulinumtoxin A, la continencia urinaria alcanzada fue del 50% promedio. La capacidad cistométrica se incrementó significativamente con las dos primeras inyecciones; aunque no se acompañó paralelamente de un importante descenso de presiones endovesicales. Además de retrasar la clásica indicación de

cistoplastia de aumento en niños refractarios a los anticolinérgicos.

Los estudios existentes en la actualidad son similares a los encontrados en nuestro estudio, sin embargo, aún faltan más y mejores estudios para dejar en claro los beneficios de esta técnica.

Dentro de las limitaciones del estudio, no se les pudo realizar ambas urodinamias control a todos los pacientes por razones económicas o de acceso de los pacientes. De igual forma ocurrió con ultrasonidos renales y con pielogramas retrogradados.

CONCLUSIÓN

Se debe considerar la administración endoscópica de la BTX cuando la terapia convencional falle.

La aplicación de Botox amento la capacidad vesical, disminuyo la presión de escape y la presión máxima del detrusor.

Se observó una mejoría en la continencia percibida por los pacientes luego de aplicación de botox.

Los hallazgos encontrados son similares a los estudios existentes, sin embargo aún se necesita más y mejores estudios que apoyen la utilización se esta terapia en los pacientes con vejiga neurogénica pediátrica.

A pesar de las limitaciones del estudio, este estudio es de gran importancia en la región centroamericana por ser la primera serie registrada

BIBLIOGRAFÍA

1. Sturm, R., & Cheng, E. (2016). The Management of the Pediatric Neurogenic Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 225-233. <https://doi.org/10.1007/s11884-016-0371-6>
2. Kroll, P. (2019). The Current Role of Botox in a Pediatric Neurogenic. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 115-123. <https://doi.org/10.1007/s11884-019-00516-9>

3. Madersbacher H (1990). The various types of neurogenic bladder dysfunction: Paraplejia, 217-29. <https://doi.org/10.1038/sc.1990.28>
4. Sager, y col. (2016). Rol de OnabotulinumtoxinA en el tratamiento. *Medicina Infantil*, 101-107.
5. Metcalfe, P y col. (2006). What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood? *J Urol*, 1801 - 1805. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.126>
6. Husmann DA (2017). Mortality following augmentation cystoplasty: a transitional urologist's viewpoint. *J Pediatr Urol*, 358. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.05.008>
7. Figueroa y col. (2014). Singlecenter experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children. *Journal of Pediatric Urology.*, 368-373. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.10.011>
8. Gamè y col. (2009). Botulinum Toxin-A (Botox) intradetrusor inyecciones in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *J Ped Urol.* , 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.01.005>
9. Pascali y col. (2011). Effects of botulinum toxin type A in the bladder wall of children with neurogenic bladder dysfunction: a comparison of histological features before and after injections. *J Urol.*, 2552-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.01.019>
10. Riccabona y col. (2004). Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative into the treatment of children with myelomeningocele. *J Urol*, 845-848. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000108892.35041.2d>
11. Austin, y col.. (2016). The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report From the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourology and Urodynamics* , 35:471-481 . <https://doi.org/10.1002/nau.22751>
12. Schulte-Baukloh H, M. T. (2002). Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: Preliminary results. *Urology*, 325-8. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01641-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01641-7)
13. Radmayr y col. (2019). Paediatric urology. *EAU Guidelines*, 49 -54.

Copyright (c) 2019 Celeste Alston, Carlos Marín, Alejandro Jiménez, Jorge Castro.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodelalicencia](#)