

# OPTIMIZACIÓN TÉCNICA EN EL MANEJO CON TOXINA BOTULÍNICA DEL SÍNDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA

## TECHNICAL OPTIMIZATION IN THE MANAGEMENT OF OVERACTIVE BLADDER SYNDROME WITH BOTULINUM TOXIN

García Porcel V.\*; Marín Martínez F.; Artés Artés M.; Bobadilla Romero E.; Alcón Cerro P.; Jiménez Parra J.; Molina Hernández O.; Oñate Celdrán J.; García Escudero D.; Sánchez Rodríguez C.; Sempere Gutiérrez A.; Morga Egea J.; Valdelvira Nadal P.; Andreu García Á.; Guzmán Martínez-Valls P.

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de vejiga hiperactiva se considera refractario (SVHR) cuando no responde a medidas higiénico-dietéticas ni a terapia oral. La toxina botulínica se encuentra indicada en estos casos.

**Objetivos:** Evaluar un patrón de 10 inyecciones intravesicales de toxina botulínica para manejo del SVHR.

**Material y Métodos:** Estudio analítico retrospectivo que incluye a 85 pacientes con SVHR tratados con toxina botulínica intravesical (100 unidades en 10 inyecciones según esquema 3-4-3) entre 2019 y 2020.

Evaluamos las complicaciones asociadas al procedimiento, así como la respuesta al tratamiento según los cuestionarios OAB-V8, ICIQ-SF y TBS.

Fuente de datos: Hª clínica informatizada. Análisis estadístico: SPSS Statistics ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Al valorar la respuesta al tratamiento, encontramos diferencias significativas entre las puntuaciones pre y post tratamiento según los cuestionarios OAB-V8 e ICIQ-SF.

Según el cuestionario TBS, un 75,29% de los pacientes perciben una mejoría sintomática con el tratamiento. En cuanto a las complicaciones, estas están presentes en un 16,45% de los procedimientos, siendo las más frecuentes la presencia de un urocultivo positivo (8,23%) y de residuo post miccional patológico (7,05%). Puntuación media de 2,02 en la escala EVA de dolor asociado al procedimiento.

**Conclusiones:** Un patrón de 10 inyecciones (3-4-3) de toxina botulínica intravesical constituye un manejo válido para el SVHR. A su vez, asocia un bajo índice de complicaciones y un mínimo dolor referido.

**Palabras clave:** Vejiga hiperactiva refractaria, tratamiento, toxina botulínica, complicaciones, técnica.

### ABSTRACT

**Introduction:** The overactive bladder syndrome is considered refractory (SVHR) when it does not respond to hygienic-dietary measures or oral therapy. Botulinum toxin is indicated in these cases.

**Objective:** To evaluate a pattern of 10 intravesical injections of botulinum toxin for the management of SVHR.

**Material and Methods:** Retrospective analytical study that includes 85 patients with SVHR treated with intravesical botulinum toxin (100 units in 10 injections according to a 3-4-3 scheme) between 2019 and 2020.

We evaluated the complications associated with the procedure, as well as the response to treatment according to the OAB-V8, ICIQ-SF, and TBS questionnaires.

Data source: Computerized clinic history. Statistical analysis: SPSS Statistics ( $p < 0.05$ ).

**Results:** When assessing response to treatment, we found significant differences between the pre- and post-treatment scores according to the OAB-V8 and ICIQ-SF questionnaires.

According to the TBS questionnaire, 75.29% of the patients perceive a symptomatic improvement with the treatment.

Regarding complications, these are present in 15.29% of the procedures, the most frequent being the presence of a positive urine culture (8.23%) and pathological post-voiding residue (7.05%).

Mean score of 2.02 on the VAS scale for pain associated with the procedure.

**Conclusions:** A pattern of 10 injections (3-4-3) of intravesical botulinum toxin constitutes a valid management for SVHR. In turn, it is associated with a low rate of complications and minimal referred pain.

**Keywords:** Refractory overactive bladder, treatment, botulinum toxin, complications, technique.

\*Autor principal

Fecha de envío: 07/04/2021

Fecha de aceptación: 08/05/2021

Dirección:

Servicio de Urología del Hospital General Universitario Reina Sofía Murcia, España

Contacto:

[vic\\_jgp@hotmail.com](mailto:vic_jgp@hotmail.com)

### ABREVIATURAS

- **SVH:** Síndrome de vejiga hiperactiva
- **SVHR:** Síndrome de vejiga hiperactiva refractaria
- **OAB-V8:** Overactive Bladder Awareness Tool
- **ICIQ-SF:** International Consultation on Incontinence Questionnaire
- **TBS:** Treatment Benefit Scale
- **EVA:** Escala de evaluación analógica
- **EAU:** European Association of Urology
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **DE:** Desviación estándar

## Introducción

El síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) es un complejo de síntomas definido como "urgencia urinaria, generalmente acompañada de frecuencia y nicturia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de infección del tracto urinario u otra patología evidente" <sup>(1)</sup>.

Se trata de un problema con una elevada prevalencia (11,8% de la población general) <sup>(2)</sup>, y que tiene un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes y su entorno. Por tanto, asocia una elevada carga socioeconómica <sup>(3)</sup> tanto para los pacientes como para los sistemas públicos de salud.

Dentro de esta entidad encontramos el síndrome de vejiga hiperactiva refractaria (SVHR), que engloba a aquellos pacientes que no responden a las medidas higiénico-dietéticas y a la terapia oral de primera línea (antimuscarínicos y agonistas B3 adrenérgicos) en aproximadamente 8-12 semanas <sup>(4)</sup>, cuyas opciones terapéuticas quedan limitadas. Entre estas, encontramos la neuromodulación (electroestimulación del nervio tibial posterior) o la inyección intravesical de toxina botulínica.

El SVHR puede beneficiarse de la inyección intravesical de toxina botulínica <sup>(5)</sup> por su mecanismo de acción complejo. Por una parte, bloquea la liberación de acetilcolina a nivel sináptico en la unión neuromuscular, con la consiguiente acción inhibitoria en el control parasimpático del músculo liso detrusor, bloqueando las contracciones involuntarias de la vejiga. Además, tiene un efecto modulador aferente, inhibiendo la transmisión sensitiva y mejorando la sensación de urgencia <sup>(6)</sup>.

Así lo recogen en sus indicaciones las guías internacionales, como la European Association of Urology (EAU) <sup>(7)</sup>, que recomienda para el SVHR con o sin incontinencia urinaria de urgencia una pauta estándar de 100 unidades de toxina onabotulínica A disueltos en 10 mL de solución salina e inyectados en 20 puntos de la pared vesical sin incluir el trígono.

Aunque se considere una opción efectiva y segura, estamos ante una actuación invasiva y por lo tanto no exenta de riesgos y posibles complicaciones, como la infección o la retención urinaria <sup>(8)</sup>. Se trata pues, de un procedimiento candidato a la investigación con el objetivo de un desarrollo técnico que garantice un equilibrio entre máximo beneficio terapéutico y mínima complejidad o complicaciones asociadas.

## Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto y las complicaciones asociadas a un patrón de 10 inyecciones intravesicales de toxina botulínica según un esquema 3-4-3 sin incluir el trígono para el manejo del SVHR.

## Material y Métodos

Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo realizado en el Hospital Reina Sofía de Murcia (España), que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de SVHR valorados en el servicio de Urología de este centro y que recibieron su primera dosis de toxina botulínica intravesical como primera opción de tratamiento de segunda línea, en el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2019 y Diciembre de 2020.

El patrón administrado y evaluado fue de 100 unidades de Onabot A diluidas en 10mL de suero salino y repartidas en 10 inyecciones intravesicales sin incluir el trígono, según un esquema de 3-4-3 <sup>(Anexo 1)</sup>. La revisión del procedimiento se efectuó en todos los casos, por protocolo, a los 30 días de este.

Como fuente de información se utilizó la historia clínica informa-

tizada. Para describir a la población se recogieron las variables sexo, edad e índice de masa corporal (IMC).

La sintomatología y repercusión en la calidad de vida de estos pacientes con SVHR se midió mediante los cuestionarios Overactive Bladder Awareness Tool (OAB-V8) e International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-SF) <sup>(Anexo 2)</sup> que se aportaron al paciente en 2 momentos diferentes; el día del procedimiento (puntuación pretratamiento), y a los 30 días en la revisión del procedimiento (puntuación post tratamiento). Para evaluar la respuesta al tratamiento se analizó las diferencias existentes entre las puntuaciones pre y post tratamiento de estos cuestionarios. En cuanto a la respuesta percibida por el paciente, para evaluarla se utilizó la puntuación obtenida en la escala Treatment Benefit Scale (TBS) en la revisión a los 30 días del procedimiento.

También se valoró el dolor asociado al procedimiento según la escala visual analógica (EVA), que los pacientes cumplimentan al finalizar el acto.

Por último, como complicaciones asociadas al procedimiento se registró la existencia de urocultivo patológico, residuo post miccional elevado (> 100cc), retención aguda de orina, necesidad de autocateterismos o una hematuria clínicamente significativa (aquella que precisa manejo hospitalario para monitorización y control analítico, sondaje vesical, lavados de vejiga o transfusión de hemoderivados) a lo largo de los 30 primeros días tras el tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS Statistics, empleando un nivel de significación ( $p$ ) < 0,05. Las variables cualitativas fueron expresadas mediante frecuencias y porcentajes, mientras que las cuantitativas son expresadas mediante medias, medianas y desviaciones estándar (DE). Como test estadísticos para las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup>. Para las variables cuantitativas con distribución normal se empleó la t-Student para datos apareados, y para aquellas con distribución no-normal se aplicó la prueba de Wilcoxon para datos apareados.

## Resultados

Nuestra muestra abarca un total de 85 pacientes, de los cuales la mayoría con 73 sujetos (85,9%), son mujeres. La edad media es de 66,14 años (DE: 15,01). El IMC medio es de 30,13 Kg/m<sup>2</sup> (DE 6,12).

Al evaluar los resultados en el cuestionario OAB-V8 obtenemos una mediana de 31 puntos (DE 5,93) en la versión pretratamiento y una mediana de 17 (DE 7,64) en la versión post tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas entre ambas ( $p = 0,01$ ).

En cuanto al cuestionario ICIQ-SF, registramos una mediana de 18 puntos (DE 8,05) en la versión pretratamiento y de 5 (DE 7,94) en la versión post tratamiento, existiendo igualmente diferencias estadísticamente significativas entre ambas ( $p = 0,01$ ).

Según el cuestionario TBS proporcionado en la revisión al mes del procedimiento, 64 pacientes (75,29%), conceden una respuesta afirmativa a la pregunta ¿ha percibido usted mejoría de sus síntomas urinarios tras la administración de botox?

De los 85 procedimientos evaluados, en 14 de ellos (16,45%) se produjo algún tipo de complicación durante los primeros 30 días de seguimiento. En orden de frecuencia destaca: 7 casos presentaron un urocultivo patológico (8,23%); 6 casos presentaron un residuo post miccional patológico (7,05%), de los cuales uno sufrió una retención aguda de orina y otro precisó de autocateterismos; y un caso presentó hematuria clínicamente significativa (1,17%). No se registró ningún tipo de complicación mayor o sistémica.

Por último, al evaluar el dolor referido al procedimiento, obtenemos una puntuación media de todas las intervenciones de 2,02 (DE 2,03) en la escala EVA del dolor.

## Discusión

Al describir esta muestra, observamos como en nuestro medio, el SVHR afecta prioritariamente al sexo femenino, con una mayor prevalencia en edades avanzadas. Estos datos concuerdan con los publicados por Wagner <sup>(9)</sup>.

El cuestionario OAB-V8, aunque inicialmente diseñado para la identificación de aquellos pacientes con SVH, ha demostrado ser una herramienta útil en la evaluación de la gravedad de los síntomas y calidad de vida de estos pacientes <sup>(10)</sup>. De similar forma, el cuestionario ICIQ-SF permite identificar a los pacientes con SVH y evaluar el impacto del tratamiento que reciben <sup>(11)</sup>. La mejoría en las puntuaciones de ambos cuestionarios, con diferencias estadísticamente significativas entre el pre y post tratamiento, documentan la eficacia clínica del protocolo de 10 inyecciones de toxina botulínica que proponemos en este estudio para el manejo del SVHR.

Acorde al cuestionario TBS, la mejoría percibida con el tratamiento de toxina botulínica propuesto aquí alcanza aproximadamente a 3 de cada 4 pacientes con SVHR en nuestro medio. Esto se encuentra en consonancia con la bibliografía <sup>(12)</sup> y avala la eficacia subjetiva de esta opción terapéutica.

Las complicaciones identificadas en este estudio han sido menores y de manejo ambulatorio, destacando por su frecuencia el urocultivo positivo y el residuo post miccional patológico, de forma similar a otros estudios <sup>(13)</sup>. La ausencia de complicaciones mayores y baja incidencia de complicaciones menores en nuestro estudio refuerza la seguridad de este manejo en los pacientes con SVHR.

Por último, podemos observar como el procedimiento que implica la administración de 10 inyecciones intravesicales, se encuentra generalmente asociado a un dolor leve, con una media de 2,02 puntos en la escala EVA, resultado similar a lo registrado por Mehnert <sup>(14)</sup>.

Actualmente, no existe un consenso definitivo sobre el número óptimo de inyecciones intravesicales de toxina botulínica recomendadas para el manejo del SVHR. La posibilidad de disminuir el número de puntos de inyección manteniendo una eficacia y tasa similar de efectos adversos sigue siendo el objetivo de múltiples estudios <sup>(15)</sup>. Este estudio secunda la idea de que un menor número de inyecciones se asocia a los beneficios de una técnica más sencilla, como podrían ser un menor tiempo quirúrgico y menor incomodidad para el paciente, sin comprometer los resultados de la misma.

## Conclusiones

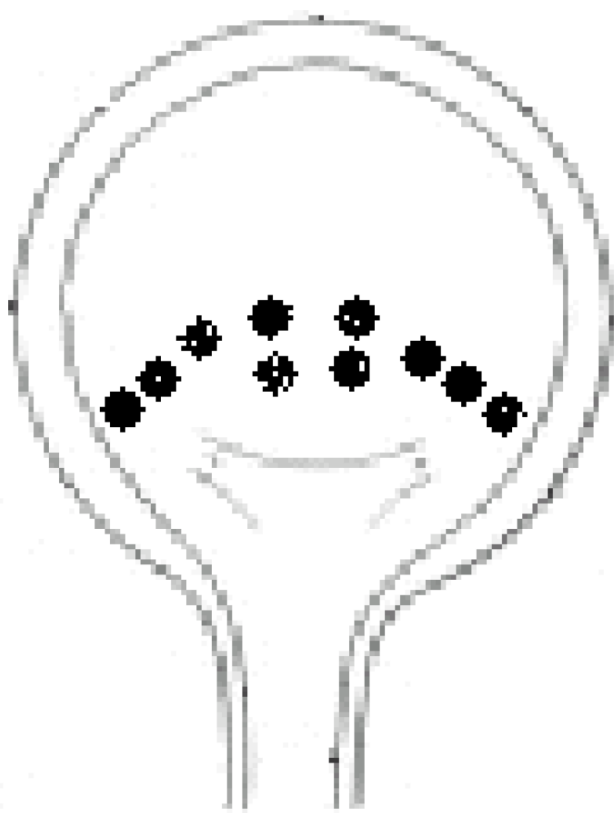
El patrón descrito de 100 unidades de toxina botulínica repartidas en 10 inyecciones intravesicales resulta una opción terapéutica válida para el manejo del síndrome de vejiga hiperactiva refractaria, con eficacia demostrada en la mejoría de síntomas y calidad de vida. A su vez, se trata de una alternativa segura en cuanto a dolor y complicaciones asociadas al acto quirúrgico.

El desarrollo de una técnica simplificada, sin arriesgar el rendimiento terapéutico, resulta en un beneficio para el paciente y el procedimiento. Este debería seguir siendo el objetivo de futuras investigaciones.

## Referencias Bibliográficas

1. Drake M. J. (2014). Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourology and urodynamics*, 33(5), 622–624. <https://doi.org/10.1002/nau.22609>
2. Irwin, D. E., Kopp, Z. S., Agatep, B., Milsom, I., & Abrams, P. (2011). Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU international*, 108(7), 1132–1138. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x>
3. Sacco, E., Tienforti, D., D'Addessi, A., Pinto, F., Racioppi, M., Totaro, A., D'Agostino, D., Marangì, F., & Bassi, P. (2010). Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *Open access journal of urology*, 2, 11–24. <https://doi.org/10.2147/rru.s4166>
4. Abrams, P., Andersson, K. E., Birder, L., Brubaker, L., Cardozo, L., Chapple, C., Cottenden, A., Davila, W., de Ridder, D., Dmochowski, R., Drake, M., Dubeau, C., Fry, C., Hanno, P., Smith, J. H., Herschorn, S., Hosker, G., Kelleher, C., Koelbl, H., Khoury, S., ... Fourth International Consultation on Incontinence (2010). Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourology and urodynamics*, 29(1), 213–240. <https://doi.org/10.1002/nau.20870>
5. Nitti, V. W., Dmochowski, R., Herschorn, S., Sand, P., Thompson, C., Nardo, C., Yan, X., Haag-Molkenteller, C., & EMBARK Study Group (2017). OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *The Journal of urology*, 197(2S), S216–S223. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.109>
6. Drake M. J. (2008). Mechanisms of action of intravesical botulinum treatment in refractory detrusor overactivity. *BJU international*, 102 Suppl 1, 11–16. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07822.x>
7. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults 2020. En: European Association of Urology Guidelines 2020 Edition [Internet]. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
8. Mahajan ST. Botulinum toxin for treatment of overactive bladder: Injection and complications. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 27 Enero de 2021).
9. Wagner, L., Alonso, S., Le Normand, L., Faix, A., Kabani, S., Castelli, C., Gamé, X., Cornu, J. N., & Bey, E. (2020). Unilateral versus bilateral sacral neuromodulation test in the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: A randomized controlled pilot trial. *Neurourology and urodynamics*, 39(8), 2230–2237. <https://doi.org/10.1002/nau.24476>
10. Arlandis, S., Ruiz, M. A., Errando, C., Villacampa, F., Arumí, D., Lizarraga, I., & Rejas, J. (2012). Quality of life in patients with overactive bladder: validation and psychometric properties of the Spanish Overactive Bladder Questionnaire-short Form. *Clinical drug investigation*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.2165/11633760-000000000-00000>
11. Balachandran, A., Curtiss, N., Basu, M., & Duckett, J. (2015). Third-line treatment for overactive bladder: should mirabegron be tried before intravesical botulinum toxin A therapy? *International urogynecology journal*, 26(3), 367–372. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2462-2>
12. Martínez-Cuenca, E., Bonillo, M. A., Morán, E., Broseta, E., & Arlandis, S. (2020). Onabotulinumtoxin Re-Injection for Refractory Detrusor Overactivity Using 3-4 Injection Sites: Results of a Pilot Study. *Urology*, 137, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.12.001>
13. Hsieh, P. F., Chiu, H. C., Chen, K. C., Chang, C. H., & Chou, E. C. (2016). Botulinum toxin A for the Treatment of Overactive Bladder. *Toxins*, 8(3), 59. <https://doi.org/10.3390/toxins8030059>
14. Mehnert, U., Birzele, J., Reuter, K., & Schurch, B. (2010). The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *The Journal of urology*, 184(3), 1011–1016. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.035>
15. Liao, C. H., Chen, S. F., & Kuo, H. C. (2016). Different number of intravesical onabotulinumtoxinA injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourology and urodynamics*, 35(6), 717–723. <https://doi.org/10.1002/nau.22780>

ANEXOS



Anexo 1: Patrón de 10 inyecciones intravesicales de Onabot A. Esquema 3-4-3.

ESCALA OAB-V8

Las preguntas que encontrará a continuación se refieren a las molestias que Ud. puede sentir debido a algunos síntomas de vejiga. Algunas personas sienten molestia

Por favor, rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto ha sentido molestias en relación con cada síntoma. Sume los números para obtener una puntuación total y anote esta puntuación en las casillas del final.

¿Hasta qué punto ha sentido molestias debido a ...	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho	Muchísimo
1. tener que orinar con frecuencia en las horas del día?	0	1	2	3	4	5
2. tener deseos molestos de orinar?	0	1	2	3	4	5
3. tener deseos repentinos de orinar con poco o ningún aviso?	0	1	2	3	4	5
4. tener pérdida accidental de pequeñas cantidades de orina?	0	1	2	3	4	5
5. tener que orinar por la noche?	0	1	2	3	4	5
6. despertarse por la noche porque tenía que orinar?	0	1	2	3	4	5
7. tener un deseo incontrolable de orinar?	0	1	2	3	4	5
8. tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar?	0	1	2	3	4	5

¿Es usted un hombre?  Sí usted es un hombre, añada 2 puntos a su puntuación

--	--

Si su puntuación es 8 o más, usted podría tener vejiga hiperactiva. Hay tratamientos eficaces para ello. Usted puede querer hablar de sus síntomas con algún profesional sanitario.

CUESTIONARIO DE INCONTINENCIA URINARIA ICIQ-SF

El ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) es un cuestionario autoadministrado que identifica a las personas con incontinencia de orina y el impacto en la calidad de vida. Puntuación del ICIQ-SF: sume las puntuaciones de las preguntas 1+2+3. Se considera diagnóstico de IU cualquier puntuación superior a cero.

1. ¿Con qué frecuencia pierde orina? (marque sólo una respuesta)

- nunca  0
- una vez a la semana  1
- 2-3 veces/semana  2
- una vez al día  3
- varias veces al día  4
- continuamente  5

2. Indique su opinión acerca de la cantidad de orina que usted cree que se le escapa, es decir, la cantidad de orina que pierde habitualmente (tanto si lleva protección como si no). (marque sólo una respuesta)

- no se me escapa nada  0
- muy poca cantidad  2
- una cantidad moderada  4
- mucha cantidad  6

3. ¿En qué medida estos escapes de orina, que tiene, han afectado su vida diaria?

- |      |   |   |   |   |       |   |   |   |    |
|------|---|---|---|---|-------|---|---|---|----|
| 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6     | 7 | 8 | 9 | 10 |
| nada |   |   |   |   | mucho |   |   |   |    |

4. ¿Cuándo pierde orina? Señale todo lo que le pasa a Ud.

- Nunca
- Antes de llegar al servicio
- Al toser o estornudar
- Mientras duerme
- Al realizar esfuerzos físicos/ejercicio
- Cuando termina de orinar y ya se ha voidado
- Sin motivo evidente
- De forma continua

Anexo 2: Cuestionarios OAB-V8, ICIQ-SF y TBS