

TESI DOCTORAL  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA  
FACULTAT DE MEDICINA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
2010

APLICACIÓ DE TOXINA BOTULÍNICA TIPUS A VIA  
TRANSPERINEAL EN LA HIPERTONIA ESFÍNTER URETRAL  
EXTERN EN LA RETENCIÓ URINÀRIA CRÒNICA  
SECUNDÀRIA A UNA LESIÓ MEDULAR

GEORGIA ROMERO CULLERÉS



## **TESI DOCTORAL DIRIGIDA PELS DOCTORS:**

- Dr. Joan Conejero Sugrañes.
- Dr. Miguel Angel González Viejo.
- Dr. Joan Nardi Vilardaga. Professor titular de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona.



## AGRAÏMENTS

A tots els pacients i professionals que han participat en aquest estudi.

A tot el servei d'Urodinàmiques de la Unitat de Neuro-Urologia, en especial a la Pilar Lopez i al Pascual Zamora per tot el seu interès i suport durant tot aquest temps i al Dr Joan Conejero per haver-me fet despertar l'interès per la rehabilitació urològica i haver-me dedicat part del seu valiosos temps, valors, paciència i el seu saber fer, en aquesta tesi.

Al Dr González Viejo per haver-me dirigit també aquesta tesi i per haver fet aquell important i precís pas als inicis que va fer possible portar a terme aquesta tesi.

Al Dr J. Bruno pel seu interès desinteressat i per dedicar-me tantes hores de paciència, optimisme i sabiduria.

A la Dra Montse Abenoza per haver-me donat suport durant tot el temps que ha durat la tesi.

A la meva família, en especial als meus pares, al Xavier i sobretot a l'Oriol per haver-vos robat tantes hores i haver sabut tenir tanta paciència en els moments més difícils.



## **ÍNDEX**

1. INTRODUCCIÓ.....	11
1.1 LA LESIÓ MEDUL·LAR.....	13
1.1.1. Neurofisiologia de la micció.....	18
1.1.2. Concepte, fisiopatologia i classificació de la bufeta neurògena.....	25
1.1.3. Diagnòstic de la bufeta neurògena.....	30
1.1.4. Tractament de la bufeta neurògena.....	32
1.1.5. Complicacions de la bufeta neurògena.....	41
1.2. LA TOXINA BOTULÍNICA.....	44
1.2.1. Introducció i història.....	44
1.2.2. Descripció de la molècula.....	46
1.2.3. Mecanisme d'acció i indicacions terapèutiques.....	49
1.2.4. Principis immunològics i Farmacocinètica.....	54
1.2.5. Manipulació de la toxina botulínica.....	56
1.2.6. Seguretat, Potència i Duració dels efectes de la toxina.....	57
1.2.7. Contraindicacions, Interaccions i Efectes adversos.....	59
1.2.8. Aplicacions urològiques i d'altres aplicacions.....	61
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.....	63
3. REVISIÓ DE LA BIBLIOGRAFIA.....	67
4. HIPOTESI DE TREBALL.....	75
5. OBJETIUS DE L'ESTUDI.....	77



6. PACIENTS I MÈTODES.....	79
6.1. Disseny de l'estudi.....	80
6.2. Àmbit d'estudi.....	80
6.3. Subjectes d'estudi.....	80
6.4. Criteris d'Inclusió.....	81
6.5. Criteris d'Exclusió.....	82
6.6. Criteris de Retirada.....	82
6.7. Variables d'estudi.....	83
6.8. Descripció de la Intervenció.....	92
6.9. Recollida de dades i Seguiment.....	97
6.10. Anàlisi de les dades.....	100
7. RESULTATS.....	103
7.1. Descripció de la mostra.....	104
7.2. Descripció i resultats de les variables principals estudiades per la mostra.....	109
7.3. Descripció de l'efecte resposta a una administració de toxina.....	111
7.4. Descripció de l'efecte resposta en la fase de manteniment.	118
7.5. Anàlisi del perfil de pacients responedors a la toxina.....	125
7.6. Comparació de resultats clínics entre la toxina botulínica aplicada a l'esfínter extern i la cirurgia endoscòpica desobstructiva.....	128
7.7. Resultats variables secundàries.....	133
8. DISCUSSIÓ.....	137
9. CONCLUSIONS.....	155
10. ANNEXES.....	158
11. BIBLIOGRAFIA.....	165



## **1. INTRODUCCIÓ**

La transcendència de la lesió medul·lar radica no només en la carència d'un tractament curatiu que permeti pal·liar les greus conseqüències derivades de la pèrdua de funcionalitat fisiològica que comporta, sinó que això, unit a les escasses possibilitats de recuperació espontània existents, converteix a la lesió medul·lar en una de les situacions més devastadores des del punt de vista clínic.

Durant els últims 50 anys el nostre coneixement sobre l'assistència d'individus amb lesió medul·lar ha evolucionat i millorat més que durant els 50 segles anteriors. No obstant això, aquesta lesió continua essent, degut a l'afectació multisistèmica que comporta, una de les més catastròfiques des del punt de vista social, econòmic i físic, que li poden ocórrer a un adult jove.

Els avenços en el tractament de la bufeta neurògena han suposat, no tan sols un augment de la supervivència, sinó també una millora de la qualitat de vida d'aquests pacients.

La insuficiència renal va ser la primera causa de mortalitat en el lesionat medul·lar durant molts anys (1), actualment és la segona o quarta, segons la sèrie publicada (2;3), i les complicacions urològiques segueixen causant una important morbiditat i són el motiu més freqüent de reingrés hospitalari. (4;5)

## 1.1 LA LESIÓ MEDUL·LAR

La primera documentació disponible sobre lesió medul·lar es troba en el paper quirúrgic de Edwin Smith, que es calcula fou escrit entre els anys 3000 i 2500 aC. Els majors coneixements sobre la lesió medul·lar i les seves complicacions neurològiques es produeixen gràcies als treballs del doctor Donald Munro, als Estats Units, i als de Sir Ludwig Guttmann <sup>(6)</sup>, qui va crear el primer centre per al tractament específic de lesionats medul·lars a Stoke Mandeville (Gran Bretanya), arran de l'elevat nombre de lesionats medul·lars a la Segona Guerra Mundial.

La incidència actual de la lesió medul·lar al nostre país es troba al voltant dels 2.2 casos per 100.000 habitants i any (7).

La lesió medul·lar representa una patologia prevalent en la nostra societat, preferentment la d'origen traumàtic. La principal causa de lesió medul·lar a Espanya, així com en la resta d'Europa i Amèrica, és l'accident de trànsit. La segona causa, i primera en la població geriàtrica són les caigudes casuals, i la tercera els accidents laborals. Els accidents esportius i els intents autolítics constitueixen també causes freqüents de lesió medul·lar. En el nostre medi les lesions secundàries a arma blanca o de foc són anecdòtiques fins a l'actualitat, no així en les sèries nord-americanes (2).

La lesió medul·lar és més freqüent en el sexe masculí, essent la seva freqüència de 3/1 respecte al sexe femení, i en la població jove (8).

La lesió medul·lar secundària a un traumatisme pot ser directament pel propi agent traumàtic o indirecta degut al desplaçament ossi o discal sobre la medul·la (9). La secció anatòmica és infreqüent, només es produeix en ferides per armes blanques o en traumatismes d'elevada intensitat. Una fractura vertebral no sempre comporta una lesió medul·lar, ja que aquesta només succeeix en el 14% de les fractures vertebrales, i, a

la inversa, en un 10% dels casos no hi ha hagut fractura vertebral; això succeeix principalment en els nens i en els vells amb canvis degeneratius axials, circumstància coneguda com SCIWORA (Spinal Cord Injury Without Radiographic Abnormality) (10).

Quan es lesiona la medul·la, en primer lloc es produeix una lesió primària, derivada de l'acció del traumatisme, i posteriorment una lesió secundària deguda a l'edema i l'alliberació de mediadors bioquímics (alteracions d'electròlits, depleció de segons missatgers intracel·lulars, producció de radicals lliures, peroxidació lipídica i canvis en la microcirculació) (11).

Les regions amb més risc de lesió medul·lar després d'un traumatisme són la cervical (per la seva gran mobilitat) i la xarnel·la dorsolumbar (D11-L1).

La lesió medul·lar implica afectació motora, sensitiva i autonòmica. El nivell sensitiu es determina pels dermatomes (regions de pell innervades per les arrels sensibles d'un segment medul·lar). El nivell motor es determina realitzant l'exploració motora dels músculs que es consideren claus (miòtoms). Actualment s'utilitza l'escala ASIA (American Spinal Injury Association)(11) per classificar la lesió del lesionat medul·lar; aquesta escala valora el nivell motor, la sensibilitat tàctil i algèsia, essent el nivell de lesió assignat al pacient aquell que correspon als miòtoms en el qual el múscul representatiu tingui una força major o igual a 3. Aquesta escala presenta també una escala de discapacitat de la A a la E: A correspon a una lesió medul·lar completa (no existeix funció motora o sensitiva preservada en els segments sacres S4-S5); B, C i D corresponen a lesions incompletes (en la B existeix preservació sensitiva però no motora per sota del nivell sensitiu incloent els segments sacres S4-S5, en la C existeix funció motora preservada sota el nivell neurològic i més de

la meitat dels músculs claus valorats per sota de la lesió tenen un valor menor de 3, en la D existeix funció motora preservada per sota del nivell neurològic i al menys la meitat dels músculs claus per sota de la lesió tenen un valor major o igual a 3) i la E implica una exploració sensitivo-motora normal (12).

El pacient afectat d'una lesió medul·lar aguda presenta una clínica característica determinada per: dèficit motor i sensitiu, shock espinal (areflèxia per sota del nivell de la lesió i hipotonia), shock neurogènic (bradicàrdia i hipotensió), retenció urinària i fecal (deguts a la paràlisi flàccida de bufeta i intestí).

En la fase crònica són diverses les complicacions que afecten als lesionats medul·lars. La major causa de mortalitat han estat fins als últims anys les complicacions respiratòries i urològiques. Actualment la causa més freqüent de mortalitat són les malalties cardiovasculars, al igual que en la resta de la població (13).

Com a **complicacions** en aquesta etapa, trobem principalment en el lesionat medul·lar:

**-Disfunció intestinal.** A nivell intestinal trobarem bàsicament estrenyiment. En alguns pacients tetraplègics trobem reflux gastroesofàgic.

**-Alteracions respiratòries(14).** Són diferents segons el nivell de lesió medul·lar, des de precisar ventilació assistida els nivells cervicals, fins a no presentar cap tipus de problema les lesions per sota de D10. L'afectació dels músculs inspiratoris crea un augment del treball respiratori i la dels espiratoris impedeix un bon drenatge de secrecions que porta a quadres infecciosos i atelectàsies.

**-Disfunció sexual.** En el lesionat medul·lar el desig sexual es correspon al de l'edat del lesionat i la situació prèvia a l'accident. En la funció sexual intervenen el centre simpàtic (localitzat a nivell D10-D12) i el parasimpàtic (localitzat a nivell S2-S4)(15). L'inici de l'activitat sexual pot ser induït per estímul central o tàctil local, per via parasimpàtica; l'ejaculació està regulada pel simpàtic. Així, existirà erecció reflexa en aquells pacients en que l'arc reflex sacre estigui indemne. També s'han descrit, tot i que dèbils, ereccions per via simpàtica, inclús quan existeix afectació sacre. La sensació orgàsmica es troba alterada degut a l'afectació sensitiva, però es poden aconseguir sensacions de plaer en la regió genital i la superfície corporal no afectada, com per exemple, els mugrons.

**-Hipotensió postural.** Es produeix sobretot en pacients tetraplègics que pateixen una baixada de la tensió arterial súbdita al passar de decúbit a sedestació, degut a la falta de resposta autonòmica i de bomba muscular. Alguns pacients precisaran dispositius de contenció mecànica com mitges de compressió o ortesis lumbar.

**-Disreflèxia autonòmica.** És una complicació greu. El quadre clínic consta de cefalea, hipertensió i eritema, secundari a un estímul sensitiu distal a la lesió. En la majoria d'ocasions els estímuls són la distensió vesical i la impactació fecal. Amb menys freqüència s'han descrit secundaris a trombosis venosa profunda, infeccions (urinària, pulmonar, cutània...) o per úlceres per pressió. És més freqüent en els pacients tetraplègics (en lesions per damunt de D6), per pèrdua del control inhibitori supradesional sobre els reflexes de vasoconstricció localitzats en la medul·la dorsal. El tractament consisteix en incorporar al pacient, resoldre la causa de la disreflèxia i administrar hipotensors en el cas de que no es solucioni (16).



**-Úlceres per decúbit.** Degudes a la falta de sensibilitat i a la pressió constant sobre una zona del cos. La localització és trocantèrica, isquiàtica, sacre, mal·leolar i talar. Per evitar-les és essencial la higiene de la pell, els canvis posturals cada 3 hores i la vigilància exhaustiva (17). La seva curació és complexa degut al dèficit sensitiu dels pacients.

**-Trombosi venosa profunda(18).** El risc és major en les primeres 2 setmanes després de la lesió medul·lar. El risc és tant de trombosi venosa profunda com de tromboembolisme pulmonar secundari, especialment en pacients amb lesió medul·lar cervical i dorsal. La prevenció del quadre s'aconsegueix amb benes elàstiques en les extremitats inferiors i l'administració d'heparina de baix pes molecular profilàctica, que es manté de 8 a 10 setmanes.

**-Ossificacions periarticulares.** Consisteix en el dipòsit calcari periarticular, per sota de la lesió medul·lar. Les articulacions afectades descrites són malucs, genolls, espatlles i colzes; amb una aparició de 1 a 4 mesos posterior a la lesió. La clínica consisteix en signes inflamatoris articulars i, en ocasions, febrícula. La prova diagnòstica davant la sospita clínica és la gammagrafia òssia i el seu tractament consisteix en l'administració d'antiinflamatoris, bifosfonats i cinesiteràpia (19).

**-Espasticitat.** Consisteix en un increment del to muscular depenent de la velocitat secundari a lesions del sistema nerviós central (20). Les conseqüències de la hipertonia i l'augment de la resistència muscular a l'estirament passiu, així com la presència d'espasmes musculars involuntaris, interfereixen en ocasions en les activitats de la vida. diària del pacient i poden ser causa de dolor i deformitats osteoarticulares. El seu tractament és amb antiespàstics via oral, administració intratecal de baclofè i pel tractament d'espasticitat localitzada i limitada a grups

musculars, disposem de l'administració intramuscular de toxina botulínica a la musculatura hipertònica. (21)

### **1.1.1. Neurofisiologia de la micció**

La micció es pot definir com un procés en el que diversos circuits localitzats en el cervell i en la medul·la espinal coordinen l'activitat de la musculatura vesical i la uretra, per a produir l'ompliment i el buidat vesical a l'exterior d'una manera socialment acceptable (22).

Aquests processos precisen d'una coordinació adequada del control nerviós central (SNC), perifèric (SNP) i somàtic.

Micció i continència són temps successius de la dinàmica miccional, en la que tant la bufeta com la uretra realitzen funcions duals harmònicament contraposades i complementàries. Així, durant la fase d'ompliment vesical, l'orina és acumulada i emmagatzemada en la bufeta, que es comporta com un òrgan no muscular adaptant-se al seu contingut gràcies al seu to, mantenint una actitud passiva. Durant aquesta fase, el coll vesical i el mecanisme esfinterià uretral estan activats proporcionant al subjecte la continència. Quan la bufeta ha arribat al seu límit de capacitat de repleció, per estar constituïda principalment per múscul llis anomenat detrussor, es contrau i buida el seu contingut a l'exterior a través del coll vesical i la uretra després de donar-se una relaxació de la musculatura estriada uretral.

Micció i continència són el resultat de la magnitud de dues forces coordinades i contraposades, la pressió intravesical i al pressió intrauretral.

Les estructures que generen aquestes forces són: detrussor, trígon, coll vesical, esfínter estriat i múscul llis de la uretra.

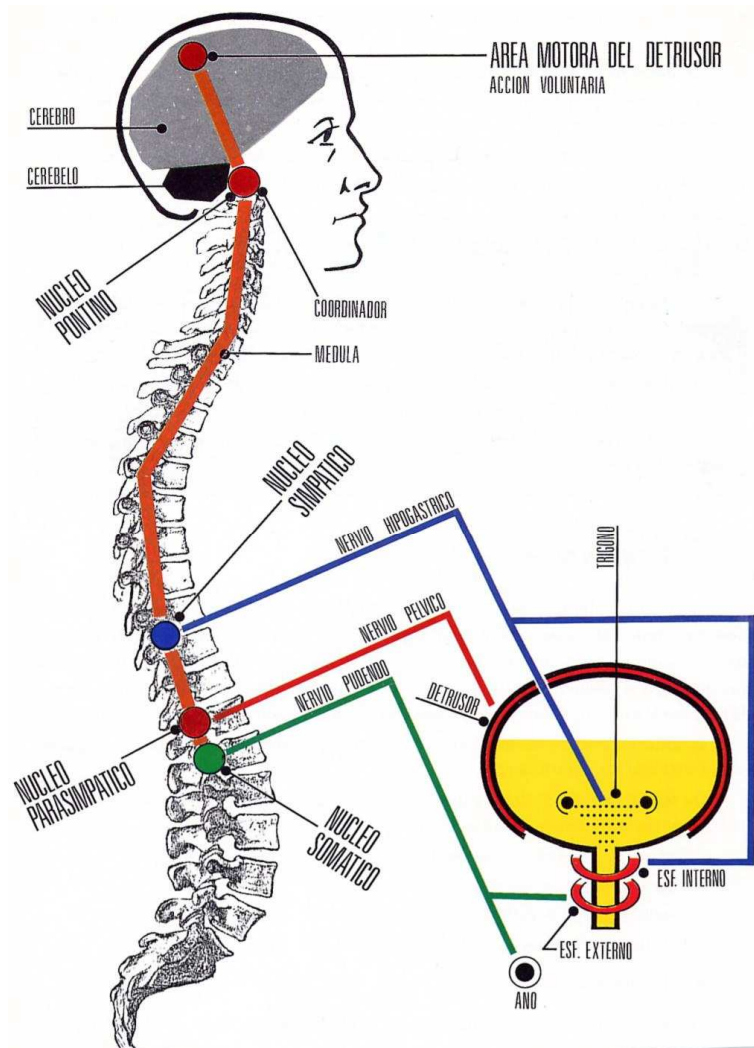
El control voluntari de la micció es porta a terme mitjançant mecanismes neurològics de gran complexitat i encara no ben coneguts.

El control nerviós del binomi bufeta-uretra és responsable de la seva correcta activitat inclosa la seva coordinació (23-25).

El sistema nerviós que regula els moviments conscients és el voluntari i rep el nom de Sistema Nerviós Central (SNC).

El sistema nerviós responsable de la dinàmica no conscient dels sistemes respiratori, circulatori, digestiu i urinari, rep el nom de Sistema Nerviós Vegetatiu o Autònom. Aquest es divideix en Sistema Nerviós Simpàtic i Parasimpàtic, amb accions oposades però coordinades, sincròniques i complementàries. Al Sistema Nerviós Parasimpàtic pertany el nervi erector o pelvià, que innerva el detrussor. El Sistema Nerviós Simpàtic és el responsable de la innervació del trígon i coll vesical (esfínter intern) a través del N.Hipogàstric (figura 1).

Pels corns posteriors de la medul·la espinal entren els estímuls que, procedents de l'organisme, entren per a informar al seu nucli nerviós responsable. Del nucli sortirà l'ordre motora cap als corns anteriors per dirigir-se a l'estructura orgànica sobre la que actua. Així, quan la bufeta està plena, s'estimulen els receptors sensitius que transmeten el missatge pel nervi pelvià fins a la medul·la penetrant en la mateixa pels corns posteriors i estimulants el nucli corresponent. Aquest nucli enviarà l'ordre motora que sortirà pel corn anterior i viatjarà pel nervi pelvià produint, a l'arribar a la bufeta, el buidat de la mateixa per la contracció del detrussor i relaxació de l'esfínter (figura 1).



**Figura 1.** Vies i nuclis de la micció.  
 Extret de: "Atlas de Incontinencia Uinaria" (26)

La base de tota la dinàmica orgànica es basa en aquest mecanisme reflex d'estímul-resposta, transportat pels nervis i controlat pels nuclis nerviosos localitzats a diferent nivell medul·lar (metàmeres).

### Receptors i vies aferents perifèriques

Troben en la bufeta receptors propioceptius de tensió i de contracció situats en les fibres de col·lagen, i distribuïts per tot el detrusor i especialment abundants en el trigon. Existeixen endemés receptors exteroceptius (tàctils, dolorosos i tèrmics) situats en l'uroteli i la

submucosa. Ambdós tipus de sensibilitats són conduïts pels nervis pelvians a la medul·la sacre, a excepció de la sensibilitat procedent del trígon, meats ureterals i coll vesical, que és conduïda pels nervis hipogàstrics cap a la medul·la dorso-lumbar.

Tanmateix, ambdós tipus de receptors es troben a uretra posterior, i la seva estimulació serà també vehiculitzada pels nervis pelvians i hipogàstrics. Finalment, en la uretra distal, la sensibilitat és dirigida cap a la medul·la sacre pels nervis pudends, juntament amb la sensibilitat propioceptiva dels músculs esquelètics del sòl pelvià.

### **Centres medul·lars (figura 1)**

**-Centre Simpàtic** (corns intermitjos-laterals D10-D11-D12-L1): arriben les aferències sensibles dels nervis hipogàstrics.

**-Centre Parasimpàtic** (corns intermitjos-laterals S2-S3-S4): rep aferències sensibles ipsi i contralaterals, tant dels nervis pelvians, com dels nervis pudends.

**Centre motor pudend** (corns anteriors S3-S4): Situat en el nucli d'Onuf. Rep aferències ipsi i contralaterals pudendes i pelvianes.

Existeixen connexions recíproques i bilaterals entre els centres sacres parasimpàtics i pudend, que els permet coordinar-se durant la micció. Així mateix, pel fascicle medul·lar propi i mitjançant connexions intersegmentàries, es relaciona el centre parasimpàtic sacre del detrussor amb el centre simpàtic dorso-lumbar, generalment inhibint a aquest últim.

### **Vies eferents perifèriques**

Les eferències motores somàtiques surten per les arrels anteriors S3 i S4 (nucli pudend) i són conduïdes pels nervis pudends fins a l'esfínter estriat uretral, esfínter anal i musculatura del sòl pelvià. El correcte

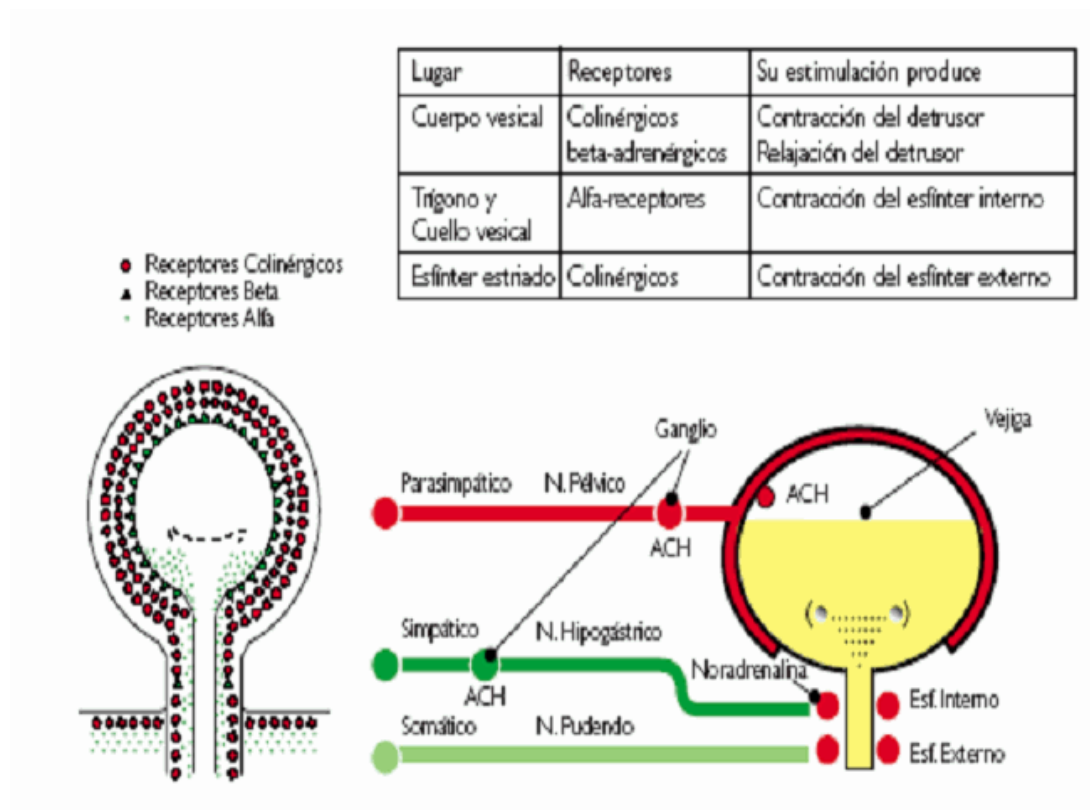
funcionament d'aquesta via assegura la continència al tancar la uretra i l'anús.

Les eferències simpàtiques abandonen la medul·la per les seves arrels anteriors, travessen els ganglis simpàtics paravertebrals sense establir sinapsis, i s'incorporen al nervi presacre, que a nivell de la primera vèrtebra sacre es bifurquen en dos nervis hipogàstrics. Aquests acaben formant els plexes del mateix nom, situats a ambdós costats de la bufeta i per davant del recte, que conté els ganglis on es realitza la sinapsi amb les neurones postganglionars. Els seus axons efectors es dirigiran cap a la bufeta i uretra proximal travessant els ganglis pelvians parasimpàtics i donant col·laterals a les neurones ganglionars parasimpàtiques. El correcte funcionament d'aquesta via simpàtica assegura la continència la mantenir el coll vesical tancat durant la fase d'ompliment vesical.

Les eferències parasimpàtiques abandonen la medul·la també per els seves arrels anteriors, viatjant pels nervis pelvians o erectors cap als plexes hipogàstrics als que travessen deixant algunes col·laterals que estableixen connexions amb les neurones simpàtiques. La major part travessaran aquests plexes per acabar trobant els ganglis pelvians que es troben en la paret vesical, sinaptant amb neurones postganglionars de caràcter multipolar que exerceixen el seu efecte sobre la bufeta i la uretra proximal. El bon funcionament de la via parasimpàtica assegura el buidament vesical al produir la contracció del detrussor (figura 1).

## Neuroefectors.

En el detrusor trobem neuroefectors tant del sistema parasimpàtic com del simpàtic (figura 2).



**Figura 2.** Distribució dels receptors en el tracte urinari inferior i efectes de l'estimulació sobre el "lloc d'acció"

Els neuroefectors parasimpàtics seran colinèrgics del tipus muscarínic, distribuint-se àmpliament per tot el detrusor, a excepció del trígon. Distribució similar tenen els neuroefectors betadrenèrgics, excepte en el trígon i coll vesical on es troben gairebé de forma exclusiva els alfadrenèrgics.

L'estimulació dels receptors muscarínics provoca la contracció del detrusor, mentre que la dels betadrenèrgics, la seva relaxació. A la seva vegada, els alfadrenèrgics contrauran el trígon i tancaran el coll vesical. En el múscul llis uretral estan presents els tres tipus de neuroefectors: els

muscarínics són menys nombrosos proporcionalment que en el detrussor; en canvi els alfa i els betadrenèrgics són molt abundants. L'estímul dels neuroefectors alfa produeix la contracció del múscul llis uretral i el dels beta la seva relaxació.

### **Arcs reflexes medul·lars**

La micció es troba sotmesa a control automàtic i control voluntari, depenent de **tres nivells**:

- Nivell espinal autònom.
- Nivell troncoencefàlic. En la formació reticular del pont i del mesencèfal. Coordina el reflex miccional amb altres funcions.
- Nivell cortical. Permet l'inici i el final de la micció de forma voluntària. A nivell del lòbul mig frontal i el cos callós.

El **control reflex** de la micció s'inicia amb els impulsos aferents dels receptors de volum i tensió de la paret vesical.

-Amb baixos nivells de tensió les fibres aferents estimulen les motoneurons del nucli d'Onuf i provoquen la contracció de l'esfínter estriat (evita la micció).

-Amb gran distensió vesical els mecanoreceptors envien impulsos als centres reticulars pontomesencefàlics de la micció que inhibeixen a les neurones simpàtiques i el centre d'Onuf, relaxant l'esfínter llis i estriat, i augmentant l'activitat del parasimpàtic del centre sacre que contrauen el múscul estriat provocant el buidat de la bufeta (micció).

En el **control voluntari** de la micció, normalment ja adquirit als 5 anys d'edat, la distensió de la paret vesical és portada al còrtex cerebral que interpreta aquesta senyal i crea la necessitat de miccionar, decidint buidar la bufeta o retenir l'orina contraient de forma voluntària l'esfínter estriat de la uretra. Des de el còrtex cerebral es decideix també la contracció del múscul bulbocavernós que permet buidar les últimes gotes d'orina de la



uretra. També des del còrtex es pot augmentar la pressió intravesical augmentant voluntàriament la pressió intraabdominal.

Són tres els mecanismes que intervenen en la micció voluntària. Quan la persona decideix buidar la seva bufeta, envia un impuls des del cervell fins a la medul·la espinal:

- El cervell envia un impuls excitador a través de la medul·la espinal fins al centre de la micció (centre medul·lar sacre) que, via sistema parasimpàtic, contrau el detrussor i, mitjançant la inhibició del simpàtic, permet l'obertura del coll vesical.
- Mitjançant la relaxació del nervi pudend s'obre l'esfínter de manera voluntària.
- La contracció voluntària del diafragma i dels músculs abdominals augmenten la pressió abdominal, de manera que augmenta també la pressió sobre la bufeta.

### **1.1.2. Concepte, fisiopatologia i classificació de la bufeta neurògena**

La bufeta neurògena és aquella en la que la seva funció es troba alterada com a conseqüència a una lesió en les seves vies o centres nerviosos. L'alteració d'aquesta funció dependrà del nivell de la lesió medul·lar, del grau de lesió i del temps transcorregut des de l' inici de la lesió.

En els casos de lesió traumàtica, en una **primera fase**, independentment del nivell i grau de la lesió medul·lar, existeix una fase inicial de shock medul·lar que comporta flaccidesa (27) que a nivell vesical portarà a una bufeta atònica que comportarà retenció urinària i fugues d'orina per sobreiximent. Si aquesta situació es manté, les fibres musculars arriben al límit de distensibilitat i posteriorment poden aparèixer diverticles vesicals i alteracions del tracte urinari superior. Durant aquesta primera etapa serà prioritari assegurar el buidament de manera regular de la

bufeta urinària. Aquesta fase pot durar des d'hores (en lesions incompletes) a mesos ( un màxim de 6 a 12 mesos), amb una duració mitja de 2-3 mesos (28). Un signe de la sortida del shock medul·lar és la presència del reflex bulbocavernós, que apareix abans de la recuperació del detrussor.

En una **segona etapa** la medul·la iniciarà activitat, no sotmesa al control cerebral, una activitat involuntària vesical que vindrà determinada pel nivell i grau de la lesió medul·lar. En les lesions per sobre del centre sacre de micció, la sortida de la fase del shock medul·lar es podrà reconèixer fàcilment amb l'exploració física ja que apareixen signes d'espasticitat, endemés poden aparèixer pèrdues espontànies d'orina, així com recuperació de certa sensació visceral. En les lesions de motoneurona inferior és més difícil diferenciar el shock medul·lar del resultat final de la lesió.

El **tipus de bufeta neurògena** vindrà determinat pel comportament del detrussor i del sistema esfinterià.

La classificació clàssica de la bufeta neurògena distingeix els diferents tipus de bufeta bàsicament segons el comportament del detrussor, distingint 3 tipus de bufeta neurògena: reflexa, areflèxica i mixta.

**-La bufeta neurògena reflexa, automàtica, supranuclear o de neurona motora superior.** Per lesió de la motoneurona superior. En lesions transverses completes per sobre dels segments lumbosacres que mantenen l'arc reflex sacre de la micció intacte. El centre sacre només es trobarà influenciat per l'estímul procedent de la distensió de les fibres musculars de la bufeta a d'acumular-se orina dins d'ella. Aquest estímul, que posa en marxa el reflex miccional, es dispararà abans del que ho faria en condicions normals (en les que el cervell pot retardar la micció fins que hi hagi major quantitat d'orina o la persona es trobi en una situació

socialment correcta per buidar la bufeta), produint pèrdua involuntària d'orina sense que existeixi desig miccional. El pacient no presentarà sensació directa i conscient de plenitud vesical, però moltes vegades podrà donar-se compte de que la seva bufeta està plena mitjançant una sèrie de símptomes que apareixen amb freqüència en la distensió vesical (dolor abdominal baix inespecífic, cefalea, sudoració, calfreds,...). Són bufetes espàstiques perquè l'estímul excitador de la micció es dispara abans del que ho faria en condicions normals ( amb quantitats menors de 300 ml). Les contraccions involuntàries del detrussor poden ser espontànies o induïdes mitjançant sistemes d'estimulació com el suprapúbic, el genital o el digital anal.

Moltes vegades el sincronisme de contraure la bufeta i obrir-se el sistema esfinterià, s'altera, de manera que, quan es contrau el detrussor, no es relaxa l'esfínter o el coll vesical no s'obre. Aquesta situació: disinèrgia detrussor-esfínter extern quan l'esfínter uretral extern no es relaxa; disinèrgia detrussor-esfínter llis quan la lesió és per damunt del nucli simpàtic de D11-L2 i el coll vesical no es relaxa) (29) pot causar residus miccionals elevats, infeccions urinàries de repetició i reflux vesicouretral, amb comprimís de la funció renal i alteració vital.

En canvi, no és estrany trobar en alguns pacients, comportaments del detrussor i del sistema esfinterià més característics de la lesió de motoneurona inferior; això s'atribueix a l'existència de lesions subclíniques en la medul·la sacre.

Globalment, en aquest tipus de bufeta, el patró predictiu seria: contraccions involuntàries del detrussor amb incontinença urinària, capacitat vesical reduïda (volum vesical menor de 300ml), pressions intravesicals de micció altes, hipertròfia important de la paret vesical amb trabeculació i, en ocasions, diverticles i hipertonia de l'esfínter estriat.

**-Bufeta neurògena autònoma.** Per lesió de la motoneurona inferior. La lesió es localitza en la medul·la sacre (pel que el centre sacre de la micció es troba destruït) o en els nervis que connecten aquest centre amb la bufeta. La lesió del nervi parasimpàtic determina atonia del detrussor i hipertonia de l' esfínter intern per predomini del sistema simpàtic, i la lesió del nervi pudend provoca una atonia de l' esfínter extern.

El buidament vesical dependrà només de la pròpia capacitat de contracció de les fibres musculars del detrussor (un reflex muscular inherent a les pròpies fibres), que per sí mateix és incapaç de provocar contraccions suficientment potents, tot i que se'l pot ajudar augmentant la pressió que la paret vesical exerceix mitjançant la contracció de la premsa abdominal o mitjançant la compressió manual profunda de la zona suprapúbica (maniobra de Credé).

L' esfínter extern pot estar o no afectat; si ho està no es contraurà i produirà incontinència urinària d' esforç.

El centre D11-L2 es troba intacte pel que pot rebre informació de les connexions que l' uneixen a la bufeta, fent al pacient conscient de tenir que buidar la bufeta.

Normalment són bufetes retencionistes, amb increment de la capacitat vesical, absència de contracció del detrussor, pressió intravesical baixa, trabeculació lleu de la paret vesical i disminució del to de l' esfínter extern.

**-Bufeta neurògena mixta.** Quan l' afectació o destrucció del centre sacre miccional o de les seves connexions nervioses amb la bufeta és només parcial. Esperarem una combinació de comportaments del tracte urinari inferior propis de la lesió de la motoneurona superior o inferior.

A igual nivell de lesió no sempre correspon el mateix tipus de bufeta neurògena i un mateix patró funcional no sempre és secundari a una mateixa lesió neurològica.

Hi ha nous sistemes de classificació de la bufeta neurògena, que s'han anat modificant al llarg del temps (30) :

<b>Lapides(31)</b>	Informació sobre l'acomodació vesical.
<b>Bors i Comarr(32)</b>	Basada en la localització anatòmica de la lesió respecte al centre sacre (parasimpàtic) de la micció.
<b>Hald-Bradley(33)</b>	Basada en circuits neurològics miccionals.
<b>Krane y Siroky (34)</b>	Basada en l'activitat vesical enregistrada amb la cistomanometria i en l'estudi electromiogràfic de l'esfínter extern.
<b>Wein, Benson i Raezer (35)</b>	Basada en un criteri funcional, segons si el problema es troba en l'emmagatzemament o en el buidat vesical.
<b>Classificació de la Internacional Continenca Society (ICS) (36)</b>	Avalua per separat la funció del detrusor i la uretra en la urodinàmica, classificant-la en normal, hiperactiva o hipoactiva.

**Figura 3.** Sistemes de classificació de la bufeta neurògena

Detrussor hiperactiu es defineix com aquell que experimenta contraccions involuntàries durant la fase d'ompliment vesical, la uretra hiperactiva la que manté el seu to durant la contracció del detrussor i la hipoactiva la que presenta disminució del to durant la fase d'ompliment vesical). Serà aquesta última nomenclatura la que utilitzem en el nostre estudi, ja que és la validada i estandarditzada en aquest moment per la Societat Ibero-Americana de Neuro-Uro-Ginecologia (SINUG).

### **1.1.3. Diagnòstic de la bufeta neurògena**

Per a realitzar un bon diagnòstic de la bufeta neurògena s'ha de començar per una adequada història clínica: presència de miccions, incontinència, urgència miccional, disúria...) i una adequada exploració física, en partícula dels reflexes anal superficial i bulbocavernós que indicaran una indemnitat de l'arc reflex, i per tant, lesió per damunt del nucli miccional sacre.

Les proves complementàries que ens ajudaran al diagnòstic seran les determinacions de laboratori, els estudis d'imatge: ecografia, urografia intravenosa i finalment la urodinàmica (37).

Les **anàlisis** valoraran la funció renal (tenint en compte que les xifres de creatinina no s'alteren fins que existeix un deteriorament almenys d'un 50% de la funció renal, ple que s'ha d'utilitzar l'aclariment de creatinina) i l'existència d'infecció urinària davant la sospita clínica.

**L'ecografia** i la **urografia intravenosa** donen informació de la situació de l'aparell urinari superior (dilatació, reflux o litiasis).

L'estudi inicial mitjançant urografia intravenosa, inclourà cistograma i cistouretrografia miccional seriada (**CUMS**) si és possible, per a determinar la capacitat i morfologia vesical i la possible existència de reflux o possibles obstruccions uretrals. En els pacients que no puguin

realitzar la micció de forma voluntària i tenen preservat l'arc reflex sacre, es pot provocar la micció amb contrast fred per a poder realitzar la CUMS.

Els **ultrasons** són útils en el seguiment del pacient ja que informen de la morfologia renal i són molt sensibles per a la detecció de la dilatació de la via urinària superior (uropatia obstructiva o reflux).

La **urodinàmica (38)** ens informará del comportament vesical i dels esfínters tant en la fase d'ompliment com de buidament vesical, trobant les diferents combinacions:

-Detrussor hiperreflèxic amb disinèrgia esfinteriana: bufeta d'alta pressió, amb fugues d'orina, disfunció de buidat vesical i risc de lesió del tracte urinari superior.

-Detrussor hiperreflèxic amb incompetència esfinteriana: incontinença complerta.

-Detrussor areflèxic amb disinèrgia esfinteriana: retencionista, baixes pressions.

-Detrussor areflèxic amb incompetència esfinteriana: incontinença urinària d'esforç i amb buidament ineficaç.

La urodinàmica es realitza quan el pacient ha sortit de la fase de shock medul·lar o transcorreguts 3-6 mesos de la lesió.

Existeixen tres tipus de disinèrgia vèsico-esfinterianes establertes, segons la classificació de Blaivas (29). Les tipus 1 (30%) presenten un increment concomitant en la pressió detrussor i en l'activitat de l'electromiograma. En el punt de pressió màxima del detrussor (PDM), la musculatura esfinteriana es relaxa i es produeix un buidat no obstructiu. Les tipus 2 (15%) apareixen com contraccions esporàdiques durant la contracció del detrussor. En les tipus 3 (55%) hi ha un patró creixent-decreixent durant

tota la contracció del detrussor, de manera que existeix una impossibilitat de buidat de la bufeta.

#### **1.1.4. Tractament de la bufeta neurògena**

L'objectiu és protegir la via urinària superior per preservar la funció renal: buscarem una funció d'ompliment vesical a baixes pressions i una funció de buidament sense residu i sense altes pressions assolint les millor qualitat de vida possible pel pacient.

Per establir el tractament s'hauran de tenir en compte, a part dels criteris urodinàmics, la situació social, laboral i física del pacient.

En la fase de shock medul·lar es recomana el sondatge vesical permanent (39) ja que en aquesta fase aguda generalment existeix inestabilitat hemodinàmica i es precisen grans aportos de líquids via parenteral.

Quan l'estabilitat del pacient ho permeti, s'iniciarà el buidament vesical mitjançant cateterismes intermitents, sistema que s'associa a un menor número de complicacions que el sondatge vesical permanent (40).

S'aconsellen els cateterismes inicialment cada 4-6 hores i posteriorment es van espaïant, en funció dels volums residuals, fins a retirar-los si els residus són menors de 100 ml. Durant la fase hospitalària els sondatges s'haurien de realitzar de manera estèril, al domicili, es realitzaran cateterismes intermitents nets. El seu ús disminueix la taxa d'infeccions, litiasis, deteriorament del tracte urinari superior i càncer vesical, en comparació amb l'ús del sondatge vesical permanent (41-43).

L'objectiu en la reeducació vesical ha estat constant en els últims anys: utilitzar el cateterisme intermitent fins que es reiniciï l'arc reflex miccional i el pacient sigui capaç d'orinar presentant un residu escàs, per



sí mateix o mitjançant la maniobra de Credé o estimulació suprapúbica, o bé, valorar una esfinterotomia si el buidat no és suficient.

Quan es realitzi l'estudi urodinàmic, segons el tipus de comportament vesical i esfinterià, ja es podrà decidir el tractament més adient per assolir diferents objectius (44):

<b>Bufeta hiperreflèxica amb esfinter hiperactiu (disinèrgia):</b>	Disminuir la hiperactivitat vesical i augmentar l'acomodació per aconseguir una fase d'ompliment a baixes pressions.
<b>Bufeta hiperreflèxica amb sistema esfinterià incompetent:</b>	Disminuir la hiperactivitat vesical i augmentar l'acomodació, però també convertir el sistema urinari en competent.
<b>Bufeta areflèxica amb sistema esfinterià hiperactiu:</b>	Aconseguir un buidament vesical eficaç.
<b>Bufeta areflèxica amb sistema esfinterià incompetent:</b>	Aconseguir la continència mitjançant un buidament eficaç, actuant sobre el sistema esfinterià.

**Figura 4.** Actitud terapèutica a seguir en funció de la situació urològica trobada.

El tractament estarà enfocat a aconseguir una adequada capacitat vesical (uns 500 ml) (45), sense contraccions del detrussor prèvies a aquesta capacitat, un buidament correcte de la bufeta ( amb volums residuals inferiors a 100ml), pressions intravesicals baixes (<30cm de H<sub>2</sub>O en dones) i una continència compatible amb les activitats de la vida diària.

### **Tècniques de buidament vesical utilitzades són:**

**-Sonda vesical permanent:** Presenta més complicacions que el cateterisme intermitent (infecció del tracte urinari, litiasis, reflux vesicoureteral, hematúria, erosió ureteral, epididimitis, càncer vesical i deteriorament de la funció renal) (42;43;46). Pot recomanar-se en dones que utilitzen els cateterismes intermitents i els fàrmacs adequats i encara així són incontinents, en homes incontinents que tenen problemes amb l'ús del col·lector, en pacients amb dificulta per a realitzar els cateterismes intermitents (dificultat manual, obesitat, espasticitat a adductors) o quan el pacient no accepta el cateterisme intermitent.

La totalitat de pacients que utilitzen de forma continuada una sonda vesical permanent presenten bacteriúria, que no ha de tractar-se sinó presenten clínica d'infecció urinària.

**-Catèter suprapúbic:** Alguns autors recomanen el seu ús quan s'ha de necessitar el sondatge de manera permanent, per ser un mètode més efectiu i més segur (47-49). És eficaç només en els pacients en els que l'esfínter és competent i permet la continència o en els pacients als que se'ls realitza un tancament quirúrgic del coll vesical. També augmenta el risc d'infeccions urinàries, litiasis i càncer vesical. (41;43;47;49)

**-Cateterisme intermitent:** Àmpliament acceptat como el mètode d'elecció (47). El pacient ha de disposar de bona habilitat manual i comprensió correcta per a realitzar-los i requereix que es realitzin de

manera neta, no traumàtica, amb buidats complets, de volums menors de 500 ml. La complicació més freqüent en el seu ús són les erosions uretrals i les infeccions, que són menys freqüents que en els pacients amb sonda vesical permanent (42;46;50-52).

### **-Mecanismes facilitadors del drenatge vesical**

**Maniobres de compressió abdominal.** En pacients amb bufetes areflèxiques i resistència de sortida disminuïda. S'utilitza la maniobra de Valsalva i la de Credé (pressió sobre l'àrea suprapúbica) i l'esforç abdominal si existeix control voluntari sobre aquesta musculatura. Aquestes maniobres poden provocar altes pressions que causin reflux al tracte urinari superior (53). Per tant, es reservaran per a pacients amb bufetes hiporreflèxiques o areflèxiques i pressions uretrals baixes i estarà contraindicada si provoquen pressió vesical alta, reflux vesico-ureteral o infecció urinària sintomàtica (54).

**Maniobres d'estimulació (55).** Desencadena en bufetes hiperreflèxiques l'activitat contràctil del detrussor que pot originar el buidament vesical. Pot provocar reflux vesicoureteral en els pacients que presenten disinèrgia vesicoesfinteriana

### **-Dispositius externs de recollida d'orina.**

**Col·lectors d'orina.** Dispositius de material elàstic i impermeable que s'adapten al penis. L'utilitzen homes amb incontinència urinària que presentin menys de 100ml d'orina residual després del buidament vesical o que presentin pèrdues entre sondatges. Es canvia cada 24 hores. Actualment existeixen els col·lectors per dones però estan en fase d'instauració i la seva indicació seria en dones immobilitzades.

### **Tractament farmacològic (56;57):**

**-Relaxants del detrussor.** Disminueixen la hiperactivitat del detrussor de manera que eviten les altes pressions en la fase d'ompliment. En la gran majoria són **anticolinèrgics** com l'**oxibutinina** (agent antimuscarínic amb acció relaxant muscular, el més utilitzat; també s'ha utilitzat en teràpia intravesical, com efectes secundaris produeix sequedat i estrenyiment), el **clorur de trospi** (amina quaternària amb efectes antimuscarínics; amb menys efectes secundaris que l'oxibutinina), la **tolterodina** (antagonista dels receptors muscarínics), la **darifenacina** (antagonista selectiu dels receptors muscarínics M3), la **propantelina, la propaverina i la solifenacina** (agent antimuscarínic selectiu). També s'utilitzen els antidepressius tricíclics (amb efecte antimuscarínic perifèric i central, també tenen un efecte  $\alpha$ adrenèrgic que augmenta la resistència uretral (58); té efecte cardiotòxic; el més utilitzat és la imipramina).

**- Fàrmacs que bloquegen la innervació de la bufeta.** Els vaniloides (**capsaicina i resinferatoxina**) administrats en instil·lació intravesical provoquen una dessensibilització de les fibres C de les neurones aferents, disminuint l'activitat del detrussor (56).

**-Toxina botulínica (59;60)** . Inhibeix l'alliberació d'acetilcolina en la unió presinàptica colinèrgica, provocant una disminució de la contractilitat muscular en el lloc de la infiltració. Es tracta d'una denervació química reversible en mesos. S'ha utilitzat en l'esfínter extern en casos de disinèrgia vesicoesfinteriana (on la duració de l'eficàcia és de 3-4 mesos) i en el detrussor per a tractar la hiperactivitat vesical (on s'ha demostrat una eficàcia de 9 mesos de duració).

**-Fàrmacs que augmenten la resistència uretral (61).** Agonistes  $\alpha$ adrenèrgics (com l'efedrina), agonistes  $\beta$ adrenèrgics, antidepressius

tricíclics o estrògens (en dones amb atròfia de l'epiteli uretral els estrògens poden millorar ).

**-Fàrmacs per facilitar el buidament vesical.** Els bloquejants **αadrenèrgics (62)** (com la fenoxibenzamina o la alfuzosina) disminueixen la resistència uretral de sortida i inhibeix la contracció del detrussor actuant de forma selectiva sobre els receptors adrenèrgics.

**Tractament quirúrgic.** Quan el tractament farmacològic no és eficaç, s'ha de recórrer a les diferents tècniques quirúrgiques:

### **1) Tècniques per aconseguir un buidament eficaç:**

**A.-Estimulació sacre d'arrels anteriors (SARS: Sacral anterior root stimulation) (63-65).**

Indicada en pacients amb preservació del reflex miccional sacre (amb lesions supranuclears) i amb el detrussor amb capacitat de contracció. Consisteix en una rizotomia de les arrels S2-S4 (que anul·la la contracció reflex del detrussor) i una implantació d'elèctrodes estimuladors de les arrels anteriors que provoquen una contracció voluntària de la bufeta. És eficaç en un 80% dels casos. Consisteix en l'aplicació d'electroestimulació per provocar la contracció del detrussor i aconseguir el buidament vesical. Contrau el detrussor a la vegada que l'esfínter extern però permet el buidament perquè les fibres estriades de l'esfínter extern es relaxen molt abans que les fibres llises del detrussor.

Millora el buidament vesical, la defecació i en homes permet mantenir una erecció complerta (66;67).

En la majoria de pacients el procediment ha de combinar-se amb la rizotomia posterior d'arrels sacres per a normalitzar una acomodació baixa, abolir les contraccions reflexes espontànies y aconseguir la

continència. Consisteix en la implantació d'elèctrodes en les arrels sacres anteriors després d'una rizotomia posterior per eliminar les aferències sensibles.

**B.-Musculoplàstia.** S'ha utilitzat el múscul recte anterior abdominal mitjançant un penjoll pedicular que després es contrau mitjançant electroestimulació. S'utilitza en bufetes acontractils (68)

## **2) Tècniques per a disminuir la resistència uretral en el buidament vesical.**

**A.-Esfinterotomia.** És la secció de l'esfínter uretral extern. S'utilitzarà en pacients amb disinèrgia vèsico-esfinteriana, amb mala resposta al tractament farmacològic, amb infeccions urinàries de repetició o crisis d'hiperreflèxia. També s'anomena cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED). L'objectiu és eliminar o disminuir per procediments endoscòpics tots els elements que provoquen la resistència uretral, per aconseguir un ompliment i buidament vesicals a baixes pressions. Ha demostrat una eficàcia del 70-90% (69), evitant les infeccions de repetició, el reflux i la lesió renal. Com efectes secundaris poden aparèixer en un 5-23% hematúries, moderades a greus, en l'acte quirúrgic o postoperatori immediat (70). Les estenosis postoperatories o l'aparició de disfunció erèctil es presenten en el 30-60% dels pacients (71). Diversos estudis parlen d'un 25 a 50% d'errades del procediment: mala selecció de pacients o hipertonia del coll vesical que precisa una incisió a aquest nivell (72;73).

Està indicat en homes amb lesió medul·lar amb penis adequat per adaptar un col·lector urinari i dificultat o mala tolerància per la realització de cateterismes intermitents

**B.-Pròtesis endouretral.** És una pròtesi biocompatible a nivell de l'esfínter extern que el manté obert. Com avantatge respecte a l'esfínterotomia, evita la disfunció erèctil i és reversible. Com inconvenient, pot presentar incrustacions calcàries que obliguen la seva retirada, pot moure's i dificultar el bon funcionament (74;75).

**C.-Dilatació amb baló (76).** Els resultats són similars a l'esfínterotomia però amb una gran incidència d'estenosis d'uretra.

### **3) Tècniques per a disminuir la hiperactivitat del detrussor.**

**A.-Enterocistoplàstia (77).** Es tracta d'una ampliació vesical mitjançant la interposició d'una nansa intestinal destubulitzat (generalment ili o sigma). Així s'aconsegueix augmentar la capacitat vesical i disminuir la pressió. El pacient haurà de seguir realitzant cateterismes intermitents per assegurar un buidament complert vesical i eliminar la mucositat.

**B.-Gastrocistoplàstia.** És una alternativa a l'enterocistoplàstia quan hi ha insuficiència renal o en pacients pediàtrics, ja que no produeix acidosi metabòlica i evita la hipocalcèmia i la mala absorció de vitamina B12 i àcids grassos.

**C.-Ureterocistoplàstia (78).** S'utilitza en pacients que ja presenten ureterohidronefrosis, utilitzant l'urèter dilatat per a realitzar l'ampliació vesical. Evita alteracions metabòliques.

**D.-Miomectomia (79).** S'utilitza en pacients amb bona capacitat vesical però hiperactivitat del detrussor mal controlada. Consisteix en dissecar una àmplia superfície del detrussor, deixant la mucosa intacte.

**E.-Rizotomia sacre (80).** Rizotomia de les arrels S2-S4, per disminuir la hiperactivitat del detrussor i augmentar la seva capacitat. El pacient precisarà realitzar cateterismes intermitents.

**F.-Electroneuromodulació.** S'intenta regular l'arc reflex sacre miccional mitjançant l'estimulació de vies nervioses que modifiquen l'activitat vesical mitjançant interaccions sinàptiques. Existeixen 2 modalitats: Estimulació elèctrica transcutània (TENS) i Stoller Afferent Nerve Stimulation (SANS). Les vies d'actuació són l'activació de les fibres aferents de l'esfinter uretral estriat, que reflexament provoquen una relaxació del detrussor, i l'activació de les fibres aferents del sòl pelvià que provoquen inhibició a nivell espinal i supraespinal (81). Els resultats han estat millors en pacients no neurològics.

**G.-Neuromodulació d'arrels sacres.** Consisteix en la correcció de la hipercontractilitat vesical mitjançant l'electroestimulació directa de les arrels nervioses sacres S2, S3 i S4. L'estimulació del nervi sacre indueix un reflex inhibitori a través de les vies aferents i eferents.

La seva indicació és en pacients amb incontinència urinària d'urgència resistent al tractament conservador, pacients amb disfunció del buidament vesical sense obstrucció i síndrome d'urgència-freqüència. Bàsicament en pacients amb malalties urològiques (inestabilitat vesical, retenció crònica amb hipertonia d'esfinter extern, dolor perineal crònic) o en malalties neurològiques tipus esclerosi múltiple o mielitis transversa.

#### **4) Tècniques per augmentar la resistència uretral.**

Indicades en pacients amb incompetència esfinteriana i detrussor acontractil o hiperreflèxic que es controla perfectament amb fàrmacs o que ha estat sotmès a una ampliació vesical (79). El pacient ha de tenir un coeficient intel·lectual correcte i ser capaç de realitzar els cateterismes intermitents.

**A.-Esfinter urinari artificial.** Consisteix en la col·locació d'un manegot oclusiu al voltant del coll vesical o la uretra bulbar, connectat a una bomba reservori que manté el manegot a una pressió constant i un



mecanisme d'obertura del manegot, que manipula el pacient, que es col·loca en l'escrot o la vulva. El percentatge d'èxit és del 70-90%. Com complicacions recollides trobem: erosions (més freqüents en la dona), la infecció, el rebuig i la perforació secundària a isquèmia (en un 10%) (82;83). Resultats millors en absència de patologia neurològica.

**B.-Mioplàstia dinàmica (84).** S'utilitza quan fracassa l'esfínter artificial.

### **1.1.5. Complicacions de la bufeta neurògena**

**-Infecció del tracte urinari.** És la complicació de major incidència del lesionat medul·lar i la causa més freqüent de febre en aquests pacients, essent la major causa de morbiditat (5;85;86). Els factors de risc són la sobredistensió vesical, el buidament incomplet, les altes pressions vesicals, el reflux vèsico-ureteral, l'obstrucció del tracte de sortida i la instrumentació vesical, especialment el sondatge vesical permanent (85;87). En el lesionat medul·lar, la simptomatologia que s'associa a la infecció urinària són els canvis en el comportament vesical (pol·laciúria, fugues d'orina,..), la febre, els canvis en les característiques de l'orina (hematúria, augment del sediment, mala olor, orina turbulenta), augment de l'espasticitat i crisis de disreflèxia.

En els pacients que realitzen cateterismes intermitents, la piúria s'observa amb freqüència degut a l'efecte irritatiu del catèter sobre la paret vesical.

Warren et al. (88) afirmen que entre el 78 i el 95% dels pacients amb sonda vesical permanent durant un curt període de temps i el 100% a llarg plaç, presenten bacteriúria. Es tracta de colonització, no d'infecció, i no administren tractament al pacient si no presenta clínica. Sí tracten als pacients amb bacteriúria significativa i reflux vesicoureteral d'alt grau o hidronefrosis, ja que el 60% d'ells desenvoluparia pielonefritis.

**-Orquiepididimitis.** S'associa a cateterismes intermitents, pel traumatisme uretral que es produeix al realitzar-los. El sondatge vesical permanent també augmenta el risc d'epididimitis, Així com d'abscess peniescrotal i fistula (50;54;88;89).

**-Bacterièmia.** La bacterièmia i la sepsis en el lesionat medul·lar passen amb una freqüència superior a l'1%, amb una mortalitat aproximada del 15% (90).

**-Litiasi urinària.** Més freqüent en pacients amb lesió cervical completa, infeccions urinàries de repetició, amb sonda vesical permanent i immobilització. En la majoria de los casos (98%) són d'estruvita, associats a infeccions urinàries per microorganismes urealítics (Proteus, Klebsiella i Pseudomonas) (91). Els pacients amb lesió medul·lar completa poden no presentar clínica de còlic renal típic, presenten un augment de l'espasticitat, fugues al voltant de la sonda vesical permanent o entre cateterismes, hematúria o augment del sediment urinari (92) .

Els càlculs d'origen infecciosos s'associen a una alta morbiditat i a lesió renal sinó es tracten. Estan descrits com la causa principal de deteriorament renal i han de tractar-se precoçment (93).

**-Reflux vèsico-ureteral (RVU).** Es dona en pacients amb altes pressions vesicals i baixa acomodació, essent els pacients amb disinèrgia vèsico-esfinteriana els que amb més freqüència poden patir reflux (34;94;95). Provoca un flux retrògrad d'orina des de la bufeta cap al tracte urinari superior. Com a tractament, inicialment s'indicaran anticolinèrgics i sondatge vesical permanent durant 3-6 mesos. El més important és la prevenció mitjançant tècniques que assegurin baixes pressions vesicals i sistemes de buidament vesical complet.

**-Ureterohidronefrosi.** Les seves principals causes són la baixa acomodació, la disinèrgia vesico-esfinteriana, el RVU i la litiasi. És una complicació greu perquè comporta deteriorament de la funció renal.

**-Insuficiència renal.** Predominen les formes tubulointersticials amb mínima proteïnúria. El 100% dels pacients lesionats medul·lars amb insuficiència renal presenten pielonefritis crònica, i un 80% amiloïdosi secundària (96).

**-Càncer vesical.** Entre els pacients amb lesió medul·lar s'ha descrit una incidència major (15-28 vegades més probabilitat que la població general) i una major mortalitat (70 vegades major). S'associa a l'ús de sondatge vesical permanent (97). Es detecta en pacients més joves que en la població general (98). El tipus histològic més freqüent és el carcinoma de cèl·lules transicionals (55-81%), seguit de l'escamós (19-33%) (99).

**-Complicacions uretrals.** Secundàries a reaccions traumàtiques repetides per l'ús del cateterisme intermitent (100). Al llarg de l'evol·lució del lesionat medul·lar, 1/3 dels pacients presentarà sagnat uretral (101), el 1-9% estenosi uretral, i falsa via uretral el 3-9%.

## 1.2. LA TOXINA BOTULÍNICA

### 1.2.1. Introducció i història

La toxina botulínica ha adquirit un paper rellevant en el tractament de diversos quadres clínics, des de finalitats cosmètiques fins a patologies amb trastorns funcionals greus.

El descobriment del botulisme data de les guerres Napoleòniques on es varen observar un gran nombre de morts per botulisme degut a intoxicacions alimentàries associades a la ingesta de salsitxes. El primer en investigar la possible existència de verí a les salsitxes fou el Dr Justinus Kerner (1786-1862) que va concloure que el verí interferia amb la transmissió nerviosa. Al 1870 Muller va anar més enllà i va descriure el síndrome al que va anomenar “botulus”, que significa salsitxa en llatí. Al 1895 Van Ermengem va ser el primer en aïllar el germen *Costridium botulinum* (102).

Degut a l'elevada toxicitat de la toxina botulínica tipus A i la seva participació en brots de botulisme d'origen alimentari al Estats Units, va ser la primera en ser investigada i conseqüentment la primera a utilitzar-la en humans. Al 1892 Snipe i Somer, de la universitat de Califòrnia, realitzen el primer intent de purificar la toxina botulínica tipus A (103). Posteriorment, al 1949 Burgen (104) descobria la capacitat de la toxina botulínica per a produir un bloqueig neuromuscular, obrint camí a l'ús clínic d'aquesta. Però no va ser fins gairebé 40 anys més tard, que el Dr Alan Scott, oftalmòleg, va realitzar el primer assaig clínic en humans amb toxina botulínica per corregir l'estrabisme. La correcció de la desviació estràbica va impulsar que a l'any 1979 la Federal Drug Administration (FDA) aprovés el seu ús per la utilització en estudis amb humans voluntaris. Fou aleshores quan la toxina va deixar de ser

considerada un verí per passar a ser considerada un medicament. Al 1989 va ser aprovat el seu ús per la FDA pel tractament del blefarospasme i l'estrabisme associats a la distonia de més de 12 anys d'evol.lució (105).

La toxina botulínica és la substància més tòxica coneguda, és quatre vegades més letal que la toxina tetànica a igualtat de dosis (106).

Les dues cepes principals de la família dels *Clostridium* amb neurotoxines són el *Clostridium tetani* i el *Clostridium botulinum*, tot i que ambdues són toxines potents i letals i que comparteixen bases estructurals i funcionals són molt diferents en varis aspectes. El *Clostridium botulinum* presenta set cadenes diferenciables serològicament, mentre que el *Clostridium tetani* només en té una. Ambdues toxines es produeixen com una cadena única inactiva de 150 kDa que es dissocia en els dímers actius de 100 kDa i 50 kDa.

La toxina botulínica actua inhibint l'alliberació d'acetilcolina en la zona presinàptica de la unió neuromuscular produint paràlisi flàccida selectiva i reversible durant un període de varis mesos al ser injectada localment en el múscul (107).

El mecanisme d'actuació d'ambdues toxines és similar, inhibir l'alliberació de neurotransmissors. Cada toxina s'uneix a la membrana presinàptica a receptors encara no identificats i són endocitades, arribant a aquest punt la toxina tetànica migra retrogradament per l'axó fins a les interneurons inhibidores de la medul·la espinal en el sistema nerviós central, la toxina botulínica roman en la unió neuromuscular per a realitzar el seu efecte inhibint l'alliberació d'acetilcolina (105).

El botulisme és un quadre clínic produït pel *Clostridium botulinum*, tot i que pot ser generat també per *Clostridium butyricum* o *Clostridium baratii*. *Clostridium botulinum* és una bactèria gram positiva, anaeròbica obligada, formadora d'espores. Dites espores poden trobar-se en diferents

aliments i poden sobreviure inclús a coccions prolongades, però la toxina lliure pot ser fàcilment eliminada si la temperatura s'eleva per damunt dels 80°C durant més de 10 minuts (108).

Existeixen cinc tipus de botulisme en l'home:

- L'infantil: afecta a nens però també pot afectar a adults.
- L'alimentari o clàssic: degut a la ingesta d'aliments contaminats.
- El de les ferides: es produeix igual que el tètanus, per penetració a través d'una ferida.
- L'inhalatori: és molt inusual.
- El iatrogènic: apareix quan la toxina botulínica com a mesura terapèutica produeix de manera local o sistèmica debilitat en els individus amb condicions neurològiques predisposants. Dos casos descrits a la literatura (109;110).

Clínicament el botulisme es manifesta com una paràlisi flàccida, simètrica que baixa des de cap i cara cap a la boca i faringe. L'afectació bulbar és una condició *sine qua non*, el que s'atribueix a l'important aport vascular de la regió cefàlica.

Clàssicament el botulisme es caracteritza per la triada de paràlisi espàstica descendent simètrica, sensibilitat intacte i absència de febre.

El tractament del quadre és donar suport vital i l'administració d'antitoxina botulínica equina.

### **1.2.2. Descripció de la mol·lècula**

Existeixen set serotipus coneguts de toxina botulínica que es denominen A, B, C, D, E, F i G.

Fins a l'actualitat, les dues toxines d'ús clínic són el tipus A: Botox® (Allergan, Inc., Irving, Califòrnia, USA) i Dysport® (Pisen Ltd., Slough, Berkshire, Gran Bretanya), i recentment el serotipus B ha estat també

autoritzat pel seu ús per la FDA comercialitzada sota el nom de Myobloc® als EEUU i Neurobloc® a Europa (Elan corp.,Dublin, Ireland), i s'està avaluant un preparat del serotipus F pel seu ús clínic.

Botox® es presenta en vials de 100U, Dysport® en vials de 500 i Neurobloc® en vials de 2500, 5000 i 10000U. Les dosis no són equivalents.

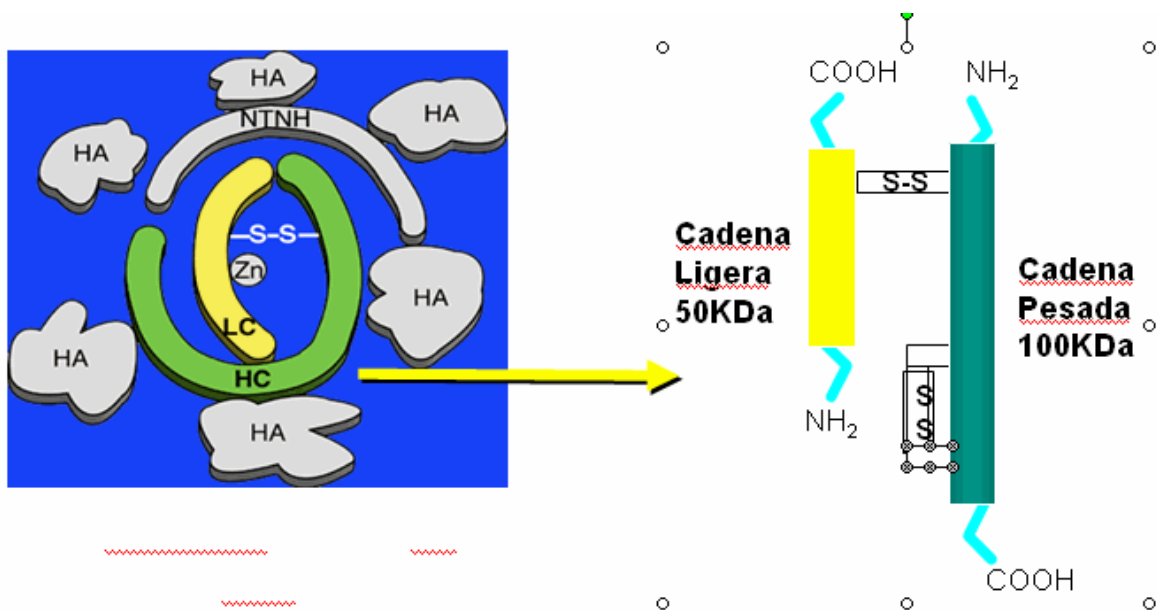
Existeixen evidències clíniques que suggereixen una major difusió tisular de Dysport en comparació amb Botox, el que podria correspondre a una major incidència dels efectes secundaris sistèmics (111).

	Botox®	Dysport®	Myobloc®
Compañia	Allergan Inc, EEUU	Ipsen limited, UK	Elan Pharma Inc, Irlanda
Tipo de toxina	A	A	B
Unidades por vial	100	500	2500/5000/10000
Conservación	-5°C	2-8 °C	2-8 °C
Duración	24 meses	12 meses	24 meses
Solvente	0.9% suero salino	0.9% suero salino	Solución prefabricada
Indicaciones	Blefaroespasmio Tortícolis espasmódica Espasmo hemifacial Espasticidad	Blefaroespasmio Tortícolis espasmódica Espasmo hemifacial Espasticidad	Distonía cervical

**Figura 4:** Diferents preparats disponibles de toxina botulínica

A l'aïllar-se a partir de cultius bacterians, la forma complexa de la toxina té un tamany entre 300 i 900 kDa, formada per una exotoxina de 150 kDa i altres proteïnes accessòries denominades hemaglutinines i proteïnes no toxina no hemaglutinina. Aquestes proteïnes accessòries protegeixen a l'exotoxina (forma activa de la toxina) dels medis àcids de l'estómac, facilitant la seva acció en el tub digestiu. L'exotoxina de 150 kDa està

formada per dues cadenes proteiques, una lleugera de 50 kDa associada a un àtom de zenc i una altra de pesada de 150 kDa, unides per un pont disulfur. Aquest pont disulfur li confereix fragilitat mecànica, pel que les seves maniobres d'agitació brusca en el procés de dilució de la mateixa poden restar-li eficàcia. La cadena lleugera posseeix una acció proteolítica, mentre que la cadena pesada sembla ser la responsable de la unió de la toxina a la membrana neuronal per la seva internalització (112) (Figura 5).



**Figura 5.** Estructura bioquímica de la toxina botulínica. HA: Hemaglutinines; NTNH: No toxina No Hemaglutinina; LC: Cadena Lleugera; HC: Cadena Pesada.



### **1.2.3. Mecanisme d'acció i Indicacions terapèutiques (107)**

La toxina botulínica exerceix el seu efecte en la part presinàptica de la unió neuromuscular evitant l'alliberació d'acetilcolina. Aquestes terminacions nervioses alliberadores d'acetilcolina es troben en les plaques motores i en les sinapsis del sistema nerviós autònom (113).

La toxina botulínica A una vegada adherida disminueix la quantitat d'acetilcolina alliberada després de la despolarització. Aquesta disminució provoca transmissió neuromuscular ineficaç i consegüentment debilitat generalitzada. En el sistema nerviós autònom, l'efecte produït per la toxina és menys específic, degut a les relacions dinàmiques entre les neurones colinèrgiques i adrenèrgiques. Els pacients amb bloqueig colinèrgic del sistema nerviós autònom presenten hipotensió, nàusees, vòmits, dilatació pupil·lar.

En la unió neuromuscular, la acetilcolina és sintetitzada per l'enzima Colina-Acetil transferasa en la terminal presinàptica a partir d'acetil coenzim A i colina, i emmagatzemada en vesícules en la zona presinàptica. Les neurones presinàptiques alliberen espontàniament les vesícules una a una en repòs o en massa quan arriba l'estímul de la despolarització. Les molècules d'acetilcolina travessen la sinapsi per unir-se als receptors de la membrana postsinàptica (Acetil colin receptor), la interacció entre l'acetilcolina i l'acetil colin receptor provoca l'obertura de canals iònics en la membrana adjacent. El moviment iònic resultant provoca l'aparició de despolarització local.

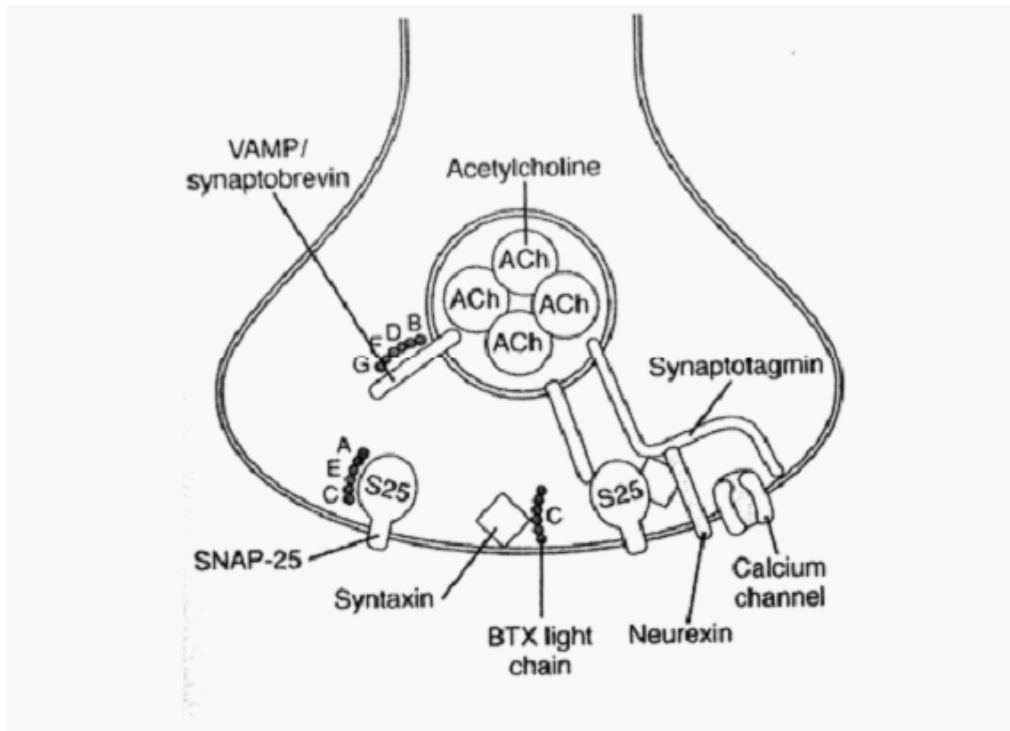
La toxina botulínica interfereix la transmissió colinèrgica bloquejant irreversiblement l'alliberació espontània d'Acetilcolina i la formació del potencial de placa terminal, però no afecta la propagació del potencial d'acció per la fibra nerviosa, tampoc interfereix en la síntesi o

emmagatzemament de l'acetilcolina. En definitiva, actua exclusivament inhibint l'alliberació del neurotransmissor.

Aquesta alteració de l'alliberació no és immediata, ja que inicialment la toxina botulínica ha d'unir-se als receptors de membrana i després ser internalitzada per la neurona per bloquejar allà l'alliberació d'acetilcolina.

La toxina és tanmateix transportada de forma retrògrada per l'axó, ja que s'ha trobat en el cos d'algunes neurones.

Els diferents tipus de toxina tenen diferents llocs d'actuació. Així, els tipus A, C i E actuen sobre la proteïna associada a sinaptosomes (SNAP 25) (synaptosomal associated protein), una de les sinaptoproteïnes més importants, de 25 kDa, que participa en el procés d'exocitosi en les cèl·lules neurals i endocrines, el tipus C actua sobre la proteïna Sintoxina, i la B, D, F i G actuen sobre proteïnes de membrana associades a vesícules denominades sinaptobrevina (Vesicle associated membrana protein-VAMP) (114) (Figura 6).



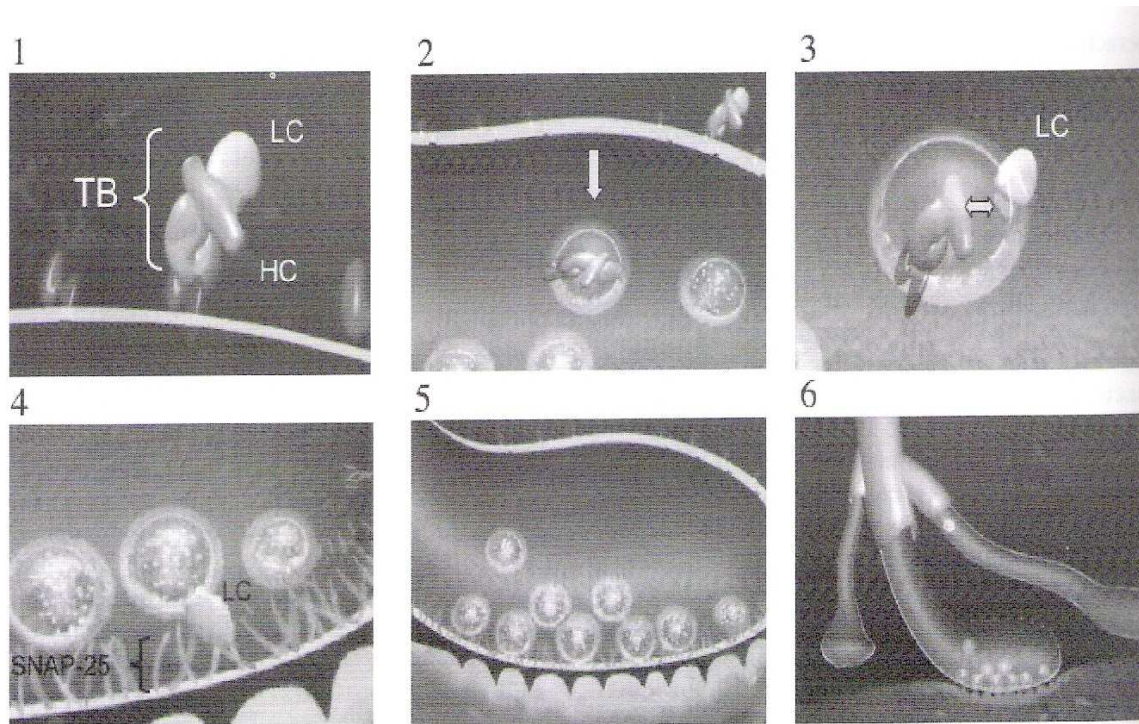
**Figura 6.** *Diferents llocs d'acció dels diferents tipus de toxina botulínica.*

El mecanisme d'acció de la toxina es divideix en tres etapes principals: adhesió, internalització i inhibició de l'alliberació del neurotransmissor.

La cadena pesada de 100 kDa serveix per l'adhesió de la toxina al receptor presinàptic, produint-se aleshores una endocitosis mediada per un receptor. Quan la molècula ha estat totalment rodejada per una vesícula, la cadena lleugera de 50 kDa travessa la paret de la vesícula i comença l'activitat en el bloqueig de l'alliberació del neurotransmissor.

Aquesta cadena lleugera és una proteasa metall-depenent que s'adhereix a una de les proteïnes responsables de dirigir l'acetilcolina a la membrana presinàptica i d'aquesta manera interfereix en l'alliberació. La cadena lleugera actua a nivell de les proteïnes de superfície de les vesícules presinàptiques que contenen acetilcolina, provocat la seva ruptura. Això impedeix l'adhesió de les vesícules amb la membrana presinàptica, i en

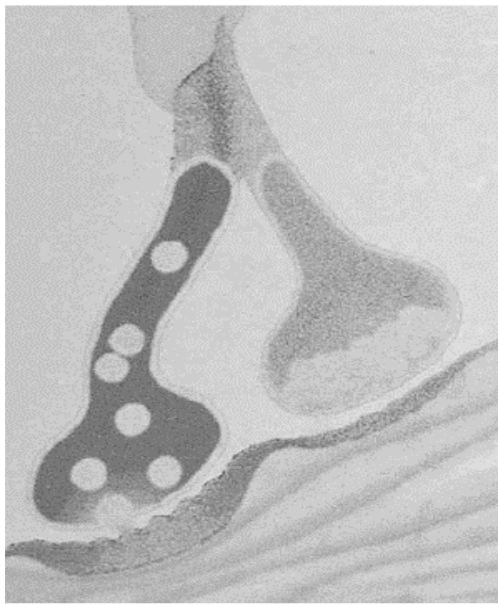
conseqüència, l'alliberació del neurotransmissor a l'esquerra sinàptica, el que bloqueja temporalment la transmissió nerviosa (Figura 7).



**Figura 7.** Mecanisme d'acció de la toxina botulínica (TB). 1. Unió de la TB al receptor específic de membrana mitjançant la cadena pesada (HC). 2. Internalització de la TB per endocitosi. 3. Separació de la cadena lleugera (LC) i pesada, translocació al citosol de la cadena lleugera. 4. La cadena lleugera proteolitza la SNAP-25 de membrana. 5. Les vesícules citosòliques carregades de neurotransmissor (acetilcolina) no poden unir-se a la membrana de la terminació sinàptica per l'exocitosi. 6. Creixement de nous brots axonals que restableixen la funció de la placa motora. (Courtesy of the Neurotoxin Institute, 2004)

La neurotoxina botulínica indueix atrofia reversible per denervació en la unió neuromuscular seguint dues fases diferents (115): inicialment es produeixen noves terminals nervioses col·laterals a la sinapsi que indueixen una expansió de la placa receptora a nivell postsinàptic, establint-se noves unions neuromusculars col·laterals a l'axó principal desmielinitzades. Aquest fenomen es coneix com "end sprouting", és reversible, i desapareix paulatinament al desaparèixer la toxina (116)

Aquests nous axons col·laterals ja estan actius al voltant dels 28 dies i tota la conducció nerviosa passa a través d'aquestes noves fibres. El procés regeneratiu té lloc en varies setmanes, tot i que la funció muscular completa no es restableix fins passats 90 dies, el que es correspon amb la pèrdua d'activitat clínica de la toxina botulínica (116) (figures 8 i 9)



**Figura 8.** Esquema de “l’end and sprouting” i **Figura 9.** Esquema de la reinnervació a nivell de la sinapsi. Extret de Dolly Jo. *Eur J Neurol.* 1997 (116)

Estudis recents postulen que la toxina botulínica és més efectiva en localitzacions amb anormal hiperactivitat, com ocorre en el detrusor i l’ esfínter uretral extern de pacients amb disinèrgia vèsico-esfínteriana. La toxina sembla inhibir aquestes regions hiperactives mentres preserva el to normal de bufeta i d’ esfínter extern (117).

### **Les Indicacions Terapèutiques són (118):**

Blefarospame, espasme hemifacial i distonies focals associades.

Distonia cervical cervical rotacional idiopàtica (torticolis espasmòdica)

Espasticitat focal: associada amb la deformitat dinàmica del peu equí produïda per espasticitat en pacients pediàtrics amb paràlisi cerebral, a partir dels dos anys d'edat i la del canell i mà secundària a un ictus en l'adult.

No surt a fitxa tècnica la indicació en el tractament de l'espasticitat focal secundària a una lesió medul·lar (119).

Hiperhidrosi primària de l'axil·la severa i persistent, que interfereix amb les activitats de la vida quotidiana i és resistent al tractament tòpic.

#### **1.2.4. Principis immunològics i Farmacocinètica**

Els anticossos poden adherir-se a qualsevol regió de la molècula de la toxina, específicament a la toxina de 150 kDa, a la proteïna no toxina o a ambdós fragments.

Els anticossos formats contra la part no toxina de la molècula no afecten clínicament a l'activitat de la neurotoxina i es coneixen com anticossos no neutralitzants. Per altre costat, els anticossos que es formen contra la part activa de la toxina es coneixen com anticossos neutralitzants.

Els dos mètodes principals per a detectar els nivells d'anticossos són el d'ELISA i el test de letalitat en rata. Els anticossos s'han detectat en el 3-10% dels pacients tractats per distonies cervicals amb l'assaig de rata (120) i en més del 50% amb ELISA (121).

Cada serotipus porta una càrrega antigènica diferent i diferents preparats del mateix serotipus poden presentar diferents propietats antigèniques (113).

La toxina botulínica A té dos preparats comercials: Botox® i Dysport®. La toxina botulínica B només existeix comercialitzada amb el nom de Myobloc®. Va entrar en el mercat l'any 2000 i requereix dosis molt més elevades de toxina per aconseguir el mateix efecte terapèutic, i per tant porta molta més càrrega proteica (antigènica).

Respecte a la farmacocinètica podem dir que la toxina botulínica s'uneix molt ràpidament al múscul on s'injecta, i a la seva vegada s'uneix tan fermament que només una mínima quantitat de la dosi administrada passa a la circulació general, produint per tant mínims efectes sistèmics. L'absorció sistèmica de la toxina botulínica no està del tot quantificada però és probablement baixa. La difusió del serotipus B serà major donat que el tamany de la seva molècula és menor que el del serotipus A (600kDa i 900kDa respectivament). Travessa amb dificultat la barrera hematoencefàlica degut al seu elevat pes molecular. La toxina botulínica no s'uneix a les proteïnes plasmàtiques i no es coneixen metabòlits de la toxina en sang .

La toxina botulínica A es caracteritza per ser molt més potent i tenir una acció més prolongada que els serotipus B i F, però aquestes toxines poden ser útils en aquells pacients que per sensibilització, no responen al serotipus A (122;123).

El temps de latència de la toxina botulínica A, igual que en qualsevol altre fàrmac aplicat mitjançant injecció local, depèn de la concentració, dosi total, distància entre el punt d'injecció i el punt gatell i la capacitat de penetració del preparat.

### **1.2.5. Manipulació i tècnica d'aplicació de la toxina botulínica**

**La manipulació** de la toxina botulínica A ha de ser tal i com recomana el fabricant: amb molta cura, ja que es tracta d'una molècula altament fràgil i altament sensible a la temperatura, el que exigeix una conservació en el frigorífic a una temperatura aproximada entre 2 a 8 °C. Un cop s'ha fet la dilució salina ha de conservar-se a la nevera i aplicar-se preferentment en les següents 4 hores. S'hauria de reconstituir amb solució salina normal estèril sense conservants (clorur de sodi 0,9%).

Donat que la toxina es desnaturalitza per agitació violenta o formació de bombolles, el dissolvent s'ha d'introduir en el vial amb suavitat i no agitar-ho mai. Una vegada reconstituït es comprovarà visualment que estem davant d'una solució clara, lleugerament groga i lliure de partícules.

Per una correcta utilització de la toxina cal ser molt acurats en la **tècnica d'aplicació**, ja que com és s'ajusti el punt d'injecció millors seran els efectes obtinguts. Per localitzar el lloc òptim d'injecció, és necessari tenir bons coneixements de l'anatomia i saber quin és el múscul realment afectat. En el cas dels músculs facials i superficials del coll, probablement n'hi haurà suficient amb una palpació manual. Si es tracta de músculs més profunds es prefereix l'electromiògraf, que augmenta el grau de precisió i les possibilitats de localització (124).



### **1.2.6. Seguretat, Potència i Duració dels efectes de la toxina botulínica**

La toxina botulínica A s'ha utilitzat amb finalitats terapèutiques des de 1970 i se li ha reconegut un caràcter segur. En la seva forma injectable, la forma més utilitzada, és molt més segura que la via oral, ja que injectable produeix els seus efectes només de manera localitzada al voltant del punt d'injecció.

No s'ha descrit debilitat muscular generalitzada en cap cas en més de 20 anys d'utilització en pacients sense malaltia neuromuscular. En els pacients amb alguna malaltia neuromuscular s'ha d'utilitzar amb precaució, ja que s'han fet troballes electromiogràfiques de debilitat en les fibres musculars de tipus IIB sense repercussió clínica (125).

Les poques complicacions registrades amb l'ús de la toxina botulínica sorgeixen de la difusió local de la mateixa. Així, en l'ús periorbitari s'ha descrit ptosi de l'ull, en l'aplicació regió preauricular s'ha d'anar en compte de no passar el marge anterior del múscul masseter, ja que podrien aparèixer alteracions en la mímica perioral per afectació del múscul orbicular dels llavis (126).

Es desconeix la quantitat mínima per causar enverinament en humans, però s'ha estimat en 3500 dosis de rata del tipus de toxina botulínica B.

La dosi letal 50 en humans es de 1 ng (30-40 unitats/Kg de pes corporal). L'experiència clínica recollida fins a l'actualitat aconsella no sobrepassar les 300-400 unitats injectades en una sola dosi.

La **potència** de la toxina botulínica pel seu ús terapèutic es calcula utilitzant un model rata. Una unitat de toxina botulínica A es defineix com la quantitat necessària per matar el 50% (DL 50) d'un grup de rates

femelles Swiss-Webster de 18 a 20 grams. La dosi letal equivalent en humans no es coneix.

Els dos preparats comercials disponibles de toxina botulínica A tenen diferents potències que s'haurien de tenir en compte. Sembla consensuat que una unitat de Botox® és equivalent a 3 o 4 unitats de Dysport®.

La **duració de l'efecte** clínic és una variable important a considerar quan estudiem quin serotipus seria el més indicat per a cada aplicació. La major duració de l'efecte disminueix el número de visites i millora la qualitat de vida dels pacients.

L'aparició d'anticossos antitoxina limiten l'efectivitat clínic, apareixent resistències després de tractaments repetits (120). L'aparició d'anticossos es correlaciona directament amb la càrrega proteica de la toxina, essent més probable quant més alta sigui aquesta. Existeixen varis factors que afavoreixen l'aparició d'anticossos antitoxina: càrrega proteica de la toxina, administració d'altres dosis de toxina en grans grups musculars, injeccions repetides en curs intervals de temps. Es recomana per tal de disminuir aquest risc utilitzar la dosi mínima efectiva, prolongar al màxim l'interval entre les administracions (mínim tres mesos entre tractaments) i evitar les dosis de reforç. No existeix immunitat creuada entre els diferents serotipus de toxina botulínica, el que permet tractar amb un serotipus diferent a pacients que hagin desenvolupat anticossos neutralitzants (127)

L'únic mètode per comparar la duració de l'efecte entre serotipus és avaluar-los en el mateix assaig per minimitzar les variables que poguessin interferir negativament en la interpretació dels resultats. Com només estan aprovats per a ús clínic els serotipus A i B, s'han portat a terme estudis per comparar ambdós preparats, conclouent que el serotipus A tenia un efecte de major duració que el serotipus B (128).

### **1.2.7. Contraindicacions, Interaccions i Efectes adversos**

L'aplicació de toxina botulínica A està contraindicada en els casos d'hipersensibilitat coneguda al complex de neurotoxina del *Clostridium botulinum* o qualsevol dels excipients de la formulació.

En la preparació del producte s'utilitza albúmina humana, així que els pacients podrien presentar reaccions al·lèrgiques. Per tant, cal preguntar als pacients si han presentat al·lèrgies al sèrum o al ous, tot i que fins a l'actualitat no s'ha descrit reaccions al·lèrgiques al Botox®. S'ha postulat la possibilitat d'infeccions virals o per prions com l'encefalopatia bovina espongiforme. L'albúmina que conté el sèrum humà comercialitzat prové de donants seleccionats i és pasteuritzada durant el procés d'elaboració, d'aquesta manera, la transmissió d'agents es veuria neutralitzada.

Malalties neuromusculars com la miastènia gravis, l'esclerosi lateral amiotròfica o el síndrome d'Eaton Lambert són contraindicacions absolutes pel tractament amb toxina botulínica A.

Pel seu elevat pes molecular no travessa barrera placentària, el que amplia marge de seguretat, però per la falta de dades sobre els efectes de la toxina botulínica en l'embaràs, és preferible evitar el seu ús en aquesta situació.

Es desconeix si la toxina és segura durant la lactància, pel que és aconsellable suspendre-la fins passats 2 o 3 dies postinjecció, quan la toxina botulínica ja està fixada als teixits.

No s'hauria d'aplicar en casos que presentin infeccions cutànies en la zona d'injecció.

S'ha de tenir precaució en pacients que estan amb tractament amb anticoagulants. En pacients que requereixen poca dosi de toxina, com per exemple en el blefarospasme no cal aturar l'anticoagulació i en pacients

que requereixen puncions intramusculars és recomanable parar l'acenocumarol 48 hores abans per normalitzar INR 2-4 (129)

L'efecte de la toxina es pot veure potenciat pels antibiòtics com els aminoglicòsids o estreptomina, o d'altres fàrmacs que interfereixin la transmissió neuromuscular com els relaxants musculars del tipus de la tubocurarina. També s'han descrit interaccions que potencien l'efecte de la toxina a l'utilitzar ciclosporina i D-penicilamina.

La cloroquina sembla que podria disminuir l'efecte terapèutic de la toxina botulínica A

La freqüència d'aparició de reaccions adverses en els pacients tractats amb toxina botulínica A (Botox®), segons les diferents indicacions, pot arribar a ser del 35% (118).

En general, les reaccions adverses es produeixen els dies següents a les infiltracions i són transitòries.

Poden presentar quadres pseudogripals. La debilitat muscular local és l'efecte esperat per a la toxina a nivell de la unió neuromuscular. Si les dosis són elevades poden provocar debilitat en altres músculs allunyats del punt d'injecció.

A nivell local poden aparèixer dolor, edema, equimosi, cefalees o boca seca, així com alteracions de la mímica perioral o periocular (125).

S'han descrit escasses complicacions i efectes secundaris en relació a l'aplicació de toxina botulínica tipus A en patologia urològica, essent fonamental l'astènia i debilitat muscular de 2 a 4 setmanes de duració (130-132). En la injecció en el detrussor és possible produir retenció urinària que obligui a realitzar cateterismes intermitents transitoris.

### **1.2.8. Aplicacions Urològiques i altres aplicacions**

La toxina botulínica ha presentat un espectacular increment en el seu número d'aplicacions durant els darrers anys.

S'utilitza en múltiples i diferents patologies per provocar una paràlisi química en músculs diana espàstics en diverses patologies.

Les primeres aplicacions en **urologia** daten de la dècada dels 80 en pacients amb disinèrgia vèsico-esfinteriana (133). Les seves aplicacions urològiques actuals estan encara per definir, però sembla útil en pacients amb disinèrgia vesico-esfinteriana, hipertonia de l'esfínter uretral extern (59;60;134-156), hiperactivitat del detrusor neurogènica, (157-159), hiperactivitat del detrusor idiopàtica (160), síndromes de freqüència i urgència en pacients no neurològics, com Loch et al descriu en el seu estudi amb 30 pacients neurològics i no neurològics infiltrant toxina en detrusor (145), dolor pelvià crònic, prostatitis (161), sde prostàtic benigne (162-165), en la cistitis intersticial (166;167). Dijkstra et al 1988 va ser el primer en aplicar la toxina per a un trastorn urològic, la disinèrgia vèsico-esfinteriana en pacients amb lesió medul·lar (168).

Khera et al (141) publiquen un estudi amb 3 pacients aplicant toxina per evitar les estenosis uretrals després d'una prostatectomia. Recentment Gupta et al (169) l'han utilitzat amb bons resultats en el control del dolor després de la col·locació d'un stent ureteral en una ureteroscòpia per obstrucció ureteral.

En les aplicacions on no hi ha indicació de la toxina botulínica en la fitxa tècnica, com és el cas del nostre estudi en el moment que s'inicia, cal seguir les normes per a la correcta utilització mitjançant l'ús compassiu o realitzant assajos clínics aprovats pel CEIC pertinent i per l'agència espanyola del medicament (170), com és el cas del nostre estudi .

Els múltiples camps on s'està utilitzant la toxina botulínica tipus A són:

Cirurgia maxil·lofacial: en el tractament de la distonia cervical (171), espasme hemifacial (172), hiperhidrosi axil·lar (173), migranyes (174;175), dolor miofascial (176), trastorns de l'articulació tèmporo mandibular (177), hipersialorrea (178), síndrome de Frey (105;114).

En el camp de l'oftalmologia: en el tractament del blefarospasme (179) i estrabisme (180).

En otorinolaringologia: en el tractament de la disfonia espasmòdica, discinèsies laríngies, distonia laríngia (181), torticollis congènita (182).

En coloproctologia: en el tractament de fissures anals (183) i la proctàlgia fugax (184), entre d'altres (185).

En ginecologia: en el tractament del dolor pelvià crònic secundari a espasticitat de la musculatura de la zona perineal (186), així com en la retenció urinària després de la col·locació d'un sling pubovaginal (187).

També ha tingut una gran repercussió en el camp de l'estètica com a tractament de les arrugues d'expressió, sobretot en el territori facial, en el terç superior de la cara, en la regió periorbitària: arrugues de la zona glabel·lar, potes de gall, arrugues d'expressió frontals...(188).

El seu ús indiscriminat va portar a les administracions sanitàries a regular estrictament la seva utilització, ja que s'estava portant a terme la seva aplicació de manera descontrolada per personal no sanitari i ara com ara a Espanya el seu ús no està autoritzat en aquesta indicació (189).

## **2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI**

La incidència de la lesió medul·lar (LM) a Espanya és d'uns 2.2 casos per 100.000 habitants i any.

Les complicacions urològiques han estat la primera causa de mort en aquests pacients, actualment la mort per causa renal és del 3%.

La disinèrgia vesicoesfinteriana (DVE) és una contracció involuntària de l'esfinter extern durant la contracció del detrusor essent aquesta la principal causa de disfunció miccional en pacients amb afectació de la motoneurona superior. Aquesta és la causa dels principals problemes urològics en aquests pacients i que pot finalitzar amb insuficiència renal.

Els tractaments orals en el tractament de la DVE són poc eficaços. Els cateterismes intermitents (CI) són una tècnica efectiva, però sovint, no es poden realitzar per diferents motius: tetrapelgia, dificultat en el sondatge per augment de l'espasticitat, hematúria, motius culturals, religiosos, poca motivació per part del pacient, falta de recursos socials (banys públics adaptats, localitzacions...). Ademès, segons en estudi realitzat per nosaltres mateixos i pendent de publicar, G. Romero et al, es conclou que tenen millor qualitat de vida els homes que utilitzen colector permanent respecte als homes que utilitzen cateterismes intermitents o sonda vesical permanent.

En aquests pacients, el tractament quirúrgic amb cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED) és l'únic tractament alternatiu fins a l'actualitat, però aquest procediment està lluny de ser satisfactori i acceptat pels pacients, i un número significatiu de pacients precisa reintervencions amb les complicacions que això comporta. En la nostra sèrie, en un seguiment a deu anys realitzat en pacients amb lesió medul·lar atesos a l'Hospital Vall d'Hebron, als 43% pacients que se'ls hi ha practicat una CED, 16% han estat reintervinguts els primers 4.6 anys de la intervenció,



i d'aquests, 52% són sotmesos a una segona intervenció als 3.5 anys (190).

En el nostre estudi incorporem la tècnica d'infiltració transperineal guiada acústicament per electromiografia i visualment per ecografia transrectal.

El fet de fer-ho transperineal i no transuretral amb cistoscòpia és menys invasiu i permet que no es necessiti un equipament tan complex, així com anestèsia raquídia o general (191), i tan sols fa falta un aprenentatge per part del professional que ho realitza. Els estudis no descriuen diferències entre la utilització d'una via o una altra en quant a la resposta al tractament amb toxina. El fet d'introduir, además de l'electromiografia, l'ecografia com a mètode guia visual durant la infiltració, fa que augmentem la precisió en la tècnica, disminuint els casos que no responen al tractament amb toxina per una mala tècnica en la realització de la infiltració. No hem trobat cap article en la literatura que utilitzi l'ecografia com a mètode complementari de suport en les infiltracions de toxina a l'esfínter extern.

Aquests pacients reben el tractament de manera ambulatoria, sense precisar ingrés hospitalari i té una reversibilitat dels efectes entre els 3 a 6 mesos.

Donat que el servei de Medicina Física i Rehabilitació, la Unitat de lesionats medul·lars i la Unitat de Neuro-Urologia de l'Hospital Vall d'Hebron, Hospital de tercer nivell de la xarxa de l'Institut Català de la Salut (ICS), és centre de referència a nivell estatal per atendre aquests pacients, es decideix portar a terme un estudi que millori la qualitat de vida i les condicions mèdiques d'aquests pacients.

Múltiples estudis mostren al seguretat de l'aplicació de forma local de la toxina botulínica, no considerant que sigui de risc la utilització d'aquesta molècula amb objectius curatius, ja que s'està utilitzant a dosis més elevades amb finalitats cosmètiques (aprovat per la FDA) per l'eliminació d'arrugues d'expressió al territori facial.

El següent estudi ha estat aprovat pel *Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Vall d'Hebron*, així com l'autorització per part de *l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* segons els requisits establerts a l'article 20 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrer, pel que es regulen els assajos clínics amb medicaments.

### **3. REVISIÓ DE LA LITERATURA**

L'experiència amb toxina botulínica en patologia urològica s'està incrementant notablement, hi ha múltiples estudis on realitzen revisions sistemàtiques sobre les utilitats de la toxina en urologia i els seus aparents beneficis, però encara no existeix una evidència científica clara sobre les indicacions, criteris de selecció de pacients, posologia, forma d'administració idònia, resultats i possibles efectes secundaris a llarg plaç (146).

Les noves investigacions sobre la neurofisiologia de la micció ajudaran a definir millor quins tipus de fàrmacs, segons el seu mecanisme d'acció són més efectius per tractar les diferents patologies urològiques, com per exemple la toxina botulínica o l'òxid nítric (192).

En urologia la toxina botulínica s'ha utilitzat per tractar la disinèrgia vèsico-esfinteriana i la hiperactivitat del detrussor neurògena. Altres indicacions emergents són la disfunció de buidament per detrussor hipoactiu amb hiperactivitat esfinteriana, la urgència sensorial, dolor pelvià crònic, prostatitis crònica tipus IIIB, cistitis intersticial i hiperplàsia benigne de pròstata (162-165). Això s'explica pel fet que la toxina botulínica actua sobre nombrosos neurotransmissors a part de l'acetilcolina, incloent l'ATP a l'uroteli, bloquejant l'alliberament de la substància P, calcitonina (CGRP) i glutamat dels nervis aferents, reduint també els nivells de factor de creixement nerviós (193;194).

En la disinèrgia vèsico-esfinteriana, que és el motiu d'aquesta tesi, la toxina botulínica sembla que actua disminuint els nivells de norepinefrina i acetilcolina, segons s'ha demostrat a laboratori amb injeccions de toxina a l'esfinter uretral de rates. Mentre que l'efecte terapèutic e la inhibició de l'acetilcolina és obvi, el bloqueig de la norepinefrina sembla oferir un benefici clínic mitjançant la inhibició la transmissió simpàtica i la disinèrgia vèsico-esfinteriana (136). Dykstra i cols (131;168) foren els

primers a descriure la utilitat de la toxina botulínica per produir una esfínterotomia bioquímica reversible, en pacients amb disinèrgia secundària a lesió medul·lar. En un primer estudi amb 11 pacients, van utilitzar diferents protocols d'administració de toxina botulínica, observant eficàcia terapèutica en 8 (disminució de l'activitat electromiogràfica, disminució mitja de 27cmH<sub>2</sub>O en el perfil de pressió uretral i disminució mitja de 146 ml en el residu postmiccional), amb una duració mitja de l'efecte de 50 dies. En un segon estudi prospectiu doble cec i controlat amb placebo, Dykstra i Sidi (131) demostraren l'eficàcia de la toxina botulínica disminuint la pressió uretral (PU), la pressió del detrussor màxima (PDM), el volum residual postmiccional (VR) i els episodis de disrreflexia autonòmica. Petit i cols (59) en un estudi prospectiu sobre 17 pacients van determinar una disminució del volum residual postmiccional (VR) (-176 ml), de la pressió del detrussor màxima (PDM) (-19 cmH<sub>2</sub>O) i de la pressió uretral (PU) (-24 cmH<sub>2</sub>O), millorant la micció en 10 pacients que van abandonar el cateterisme intermitent. La duració de l'efecte va ser entre 2 i 3 mesos. Schurch i cols (195) en un estudi prospectiu amb 24 pacients amb disinèrgia vèsico-esfínteriana, utilitzaren la via transperineal i transuretral, observant milloria del buidat en tots els casos i milloria del residu postmiccional (VR) en 9. La pressió uretral màxima (PUM) i la duració de la disinèrgia va millorar en 21 pacients.

Resumint, podem dir que l'experiència fins als nostres dies, amb la utilització de la toxina botulínica tipus A a nivell de l'esfínter uretral extern, ha estat amb pacients neurològics i no neurològics, en que les mesures d'avaluació de resultats han estat diverses: Flux urinari, VR, PU, Pressió màxima del detrussor (PDM), capacitat vesical, freqüència de

cateterismes intermitents i qualitat de vida (59;131;156;168;191;195-199).

A la Figura 10 es resumeixen els principals estudis publicats de toxina botulínica en disinèrgia vèsico-esfinteriana. Existeixen només dos estudis doble cec i controlats per placebo, els de Dykstra i cols i de Seze i cols (131;196), essent la majoria dels treballs prospectius o sèries de casos que inclouen un número escàs de pacients, el que limita la potència dels resultats. La varietat de protocols utilitzats en quant a via d'administració: transuretral o transperineal amb control electromiogràfic, dosis utilitzades, tipus de toxina botulínica tipus A, dilució d'aquesta, règim d'administració (setmanal, mensual), paràmetres per avaluar l'eficàcia, i fins i tot, agrupar diferents patologies neurològiques amb diferents tècniques de punció (160), fa que els resultats siguin difícilment extrapolables.

Les dosis més freqüentment utilitzades són 100 U Botox® o 150-250 U Dysport® a l'esfínter extern, utilitzant la via uretroscòpica, la més utilitzada pels uròlegs, o transperineal amb Electromiografia. Schurch et al (195) al seu estudi publicat al 1996 semblen que troben que les infiltracions transuretrals semblen més efectives en els casos de disinèrgia vèsico-esfinteriana que les infiltracions transperineals, afirmació que posteriorment s'ha vist que no té relació i que s'ha d'escollir la via amb la que el metge es trobi més còmode, tenint en compte els avantatges de la via transperineal (200). Les dilucions amb solució salina al 0,9% per reconstituir la toxina també són diferents si és via transuretral (dilució amb 4 ml de solució salina al 0,9%, injectant 1ml de la solució a 4 punts horaris de l'esfínter uretral extern) o parauretral (dilució amb 1 ml de solució salina al 0,9%, injectant 0,5 ml de la solució a cada costat de l'esfínter), segons la revisió bibliogràfica. Karsenty et al

(137), en una revisió del 2006 sobre la utilització de la toxina a esfínter recomanen una dilució de la toxina entre 2 i 4 ml de solució salina al 0,9%, i no troben diferències entre una sola infiltració en situació medial i dues infiltracions para-medials en cada hemi-esfínter.

Hem trobat literatura que parla dels efectes de la toxina botulínica aplicada a l'esfínter uretral extern en pseudodisinèrgies en pacients afectats d'accidents vàsculo-cerebrals o lesions intracranials amb disminucions significatives de la PDM i augments del pic de fluxe màxim també significatius. Van realitzar la tècnica amb cistoscòpia amb dilucions a 4 ml i 4 punts d'infiltracions (135).

L'efecte clínic local de la toxina botulínica perdura de 3 a 6 mesos després de la infiltració a l'esfínter extern (mitja de 4,6 mesos segons una revisió feta al 2009 (139) i 9 mesos després del tractament a detrussor (144). Les reinjeccions són necessàries per mantenir l'eficàcia terapèutica. En principi, no són recomanables reinfiltacions abans dels 3 mesos pel risc de creixement de nous brots axonals que restableixen la funció de la placa motora i resisitència posterior a la toxina botulínica. Dykstra i Sidi (131) van passar a un interval d'1 a 2 setmanes entre infiltracionsn obtenint un augment dels efectes secundaris en tres de cinc dels pacients infiltrats amb toxina a l'esfínter. Aquests efectes foren debilitat generalitzada a les extremitats superiors.

Referencia	Diseño	Nº Ptes	TB	Dosis	Vía	PUM	VRP	PDM	DA	Duración
Dykstra y cols	Prospectivo	11	TB-A	1) 20-80 u/sem 2) 80-240 u/sem 3) 140-240 u/sem	1) Transperineal 2) Transuretral 3) Transuretral	↓	↓	-	-	50 d
Dykstra y Siddi	Doble ciego controlado con placebo	5	TB-A	140-240 u/s, 3 s	Transuretral	↓	↓	↓	↓	65 d
Petit y cols	Prospectivo	17	Dysport®	150 u	Transuretral	↓	↓	↓	-	60-90 d
Schurch y cols	Prospectivo	24	Botox® o Dysport®	1) 100 u Botox® a repetir 2) 100 u Botox®/m, 3 m 3) 250 u Dysport®/m, 3 m	1) y 2) Transuretral 3) Transperineal	↓	↓	↓	=	60-90 d
Gallien y cols	Serie de casos	5	Botox®	100 u	Transperineal	=	=	↓	↓	3-5 m
Phelan y cols	Prospectivo	21	Botox®	80-100 u	Transuretral	-	↓	↓	-	-
de Seze y cols	Doble ciego controlado con placebo	13	Botox®	100 u	Transperineal	"	↓	=	"	90 d
Rackley y cols	Retrospectivo	16	Botox®	100 u/m, 3 m	Transuretral (V) Periuretral (M)	-	↓	-	-	3-6 m

**Figura 10.** Resum dels principals estudis de Toxina Botulínica tipus A en Disinèrgia Vèsico-Esfinteriana: PUM: Pressió Uretral Màxima; VRP: Volum Residual Postmiccional; PDM: Pressió del Detrussor Màxima; DA: Disreflexia Autònoma. Extret de Arlandis Guzmán S Et al. *Urol Integr Invest* 2006;11(4)364

L'altre gran aplicació és la hiperactivitat del detrussor neurogènica o idiopàtica en pacients que no responen als tractaments habituals amb anticolinèrgics o bé que refusen la seva utilització pels efectes secundaris que donen (140;201-204). El primer estudi de toxina a detrussor hiperactiu neurogènic el publica Schurch i cols (203) al 2000, sobre 21 pacients amb bufeta neurògena secundària a lesió medul·lar amb incontinència urinària tot i realitzar tractament anticolinèrgic a dosis plenes. De manera prospectiva i no aleatoritzada injectaren de 200 a 300 U de toxina botulínica tipus A en 20 a 30 punts de punció diferents del detrussor mitjançant cistoscòpia, respectant el trígon. El volum mig i la capacitat cistomanomètrica mitja havien augmentat, disminuint la pressió mitja màxima de buidament del detrussor i el volum postmiccional. No s'observaren efectes secundaris significatius. La duració de l'efecte fou de 9 mesos. Aquest estudi es va ampliar amb 94 pacients on es varen confirmar els mateixos resultats (205). L'estudi més important publicat



sobre toxina pel tractament de la hiperactivitat del detrussor neurogènica és el publicat per Reitz i cols (204) al 2004 on es va observar un augment significatiu de la capacitat cistomanomètrica màxima i del volum reflex i un descens significatiu de la pressió del detrussor de buidament. Els pacients van reduir i inclús suspendre els anticolinèrgics sense recidiva de la incontinència, estant satisfets amb el tractament. Existeix alguna experiència amb nens amb bufeta neurògena secundària a espina bífida. Schulte-Baukloh i cols (206;207) van estudiar 17 nens amb hiperactivitat detrussor neurògena i observaren augment del volum reflex, capacitat vesical i acomodació, amb descens de la pressió del detrussor en els controls urodinàmics.

Respecte a l'efectivitat de les reinjeccions que es requereixen, Grosse (208) confirma la seguretat i eficàcia de les injeccions repetides (fins a 7 injeccions amb un interval de 6 a 11 mesos entre cada una). També s'ha plantejat la possibilitat de que les injeccions en el detrussor produeixin canvis histològics. Un estudi de Haferkamp (209) conclueix que no es produeixen canvis ultraestructurals significatius en el detrussor, ni a nivell de cèl·lula muscular ni axonal.

Actualment, l'estrategia de tractament de la toxina a nivell de detrussor està ben establerta, s'han publicat recentment criteris de recomanacions per a una bona pràctica clínica i un consens europeu que dóna recomanacions per la seva utilització (134;139;143;144;158;159;210).

Fins i tot, hi ha estudis que combinen les infiltracions a detrussor per tractar síndromes d'hiperactivitat vesical amb infiltracions a nivell de l'esfínter per evitar les retencions urinàries posteriors a les infiltracions del detrussor amb la toxina (211).

Respecte a l'ús de la toxina botulínica tipus B en urologia hi ha poca experiència. Dykstra i cols (212) ha realitzat infiltracions de toxina

botulínica tipus B en 15 dones amb hiperactivitat del detrussor idiopàtica, amb bons resultats. La utilitat més evident en el moment actual de la toxina tipus B és el tractament de pacients que hagin desenvolupat resistència a la toxina tipus A (127;213). No existeix reactivitat creuada entre les dues toxines, de manera que els anticossos contra toxina tipus A no tenen per què neutralitzar la toxina tipus B. Per altra part, pacients que mai han respòs a toxina botulínica tipus A, pot ser útil intentar-ho amb toxina tipus B, ja que les proteïnes diana d'una i l'altre difereixen (Toxina A: SNAP25, Toxina B: VAMP), pel que el mecanisme d'acció intrínsec és diferent. No existeix encara evidència científica que provi aquesta hipòtesi.

Acualment, segons consens europeu del 2008, la recomanació per l'ús de toxina botulínica a esfínter uretral extern en pacients neurològics amb disnèrgia vèsico-esfínteriana és un nivell 1b, tot i que els efectes clínics s'han d'estudiar millor (134).

Una revisió sistemàtica i meta-anàlisi publicat per Nauman et al sobre la seguretat de la toxina botulínica tipus A conclueix que és totalment segura en el seu ampli espectre d'aplicacions terapèutiques (214).

## **4. HIPOTESI DE TREBALL**

La toxina botulínica tipus A actua inhibint l'alliberació d'acetilcolina en la unió presinàptica colinèrgica, provocant així una disminució de la contractibilitat muscular en el lloc d'injecció. Per tant, si la injecció es realitza a nivell de l'esfinter uretral extern, format per musculatura estriada, quan aquest està hipertònic degut a lesió de motoneurona superior, els canvis esperats es poden resumir en les següents variables clíniques i urodinàmiques:

- Disminució del volum residual (VR)
- Augment del volum de micció (M)
- Augment del percentatge de micció respecte del volum total (Mp)
- Disminució de la pressió uretral màxima de tancament (PUMc)

Si això es confirma, obtindrem una milloria de la situació urològica del pacient lesionat medullar: menys infeccions urinàries, millor buidat vesical i, per tant, millor qualitat de vida en aquests pacients.

## **5. OBJECTIUS DE L'ESTUDI**

### **5.1. Objectiu principal de l'estudi**

- Avaluar l'eficàcia de la toxina botulínica injectada a l'esfínter uretral extern via transperineal.

### **5.2. Objectius secundaris:**

- Comparar les diferències en paràmetres urodinàmics, clínics i econòmics de la toxina botulínica a esfínter uretral extern respecte a la cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED).
- Avaluar si les infiltracions amb toxina botulínica a esfínter uretral extern milloren la qualitat de vida dels pacients amb lesió medul·lar.
- Avaluar canvis en els valors de l'àrea de continència en el perfil uretral.
- Avaluar si les infiltracions amb toxina botulínica a nivell esfínter uretral extern produeixen disfunció erèctil secundària.
- Avaluar si les infiltracions amb toxina botulínica a nivell esfínter uretral extern disminueixen les complicacions secundàries a la retenció urinària: infeccions tracte urinari.
- Avaluar el temps mig d'eficàcia de la toxina botulínica aplicada a l'esfínter uretral extern.
- Avaluar la tolerabilitat de la toxina botulínica aplicada a esfínter uretral extern.
- Avaluar la seguretat de la toxina botulínica injectada a l'esfínter uretral extern via transperineal.

## **6. PACIENTS I MÈTODES**

## **6.1. Disseny de l'estudi**

Assaig clínic fase IV unicèntric, prospectiu, longitudinal i obert amb un principi actiu contingut en una especialitat farmacèutica amb noves condicions d'ús i en una nova indicació.

## **6.2. Àmbit d'estudi**

Pacients amb lesió medul·lar estabilitzada que realitzen controls periòdics al servei de NeuroUrologia i a la Unitat de Lesionats Medul·lars de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, que és centre de referència a nivell estatal per aquest tipus de patologia.

La causa de les lesions medul·lars desde l'any 2007 al 2009 en la Unitat de Lesionats Medul·lars, per ordre de freqüència són caigudes casuals 16%, accidents trànsit 15%, causes diverses 14%. L'edat mitja actual dels pacients és de 46,5 anys (DE 10,6) amb una ocupació del 82,5% amb una estada mitja de 52,7 dies (DE 0,7).

## **6.3. Subjectes d'estudi**

La població d'estudi són pacients de sexe masculí, amb edats entre 18 i 65 anys afectats de retenció urinària (> 100 ml) secundària a una lesió medul·lar establerta de més de 6 mesos d'evol·lució, per considerar la lesió neuro-urològicament estable, que habitualment utilitzen col·lector permanent com a mètode d'evacuació urinària principal, per aquest motiu són tot homes, amb impossibilitat, intolerància o rebuig als cateterismes intermitents com a mètode de buidat.

Aquests pacients compliran tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió establerts.



## **6.4. Criteris d'Inclusió**

Els pacients han de complir cada un dels següents criteris per poder ser admesos en l'estudi:

- 6.4.1. Pacients de sexe masculí entre 18 i 65 anys.
- 6.4.2. Pacients amb lesió de motoneurona superior secundària a lesió medul·lar de causa traumàtica, mèdica o quirúrgica, neurològicament estabilitzada (sense progressió dels símptomes neurològics durant els últims 6 mesos).
- 6.4.3. Pacients que no hagin respòs a tractaments mèdics orals per relaxar esfínter uretral (alfabloquejants i/o relaxants musculars).
- 6.4.4. Pacients que presentin un volum urinari residual >100 ml.
- 6.4.5. Presència d'hipertonia esfinteriana determinada urodinàmicament.
- 6.4.6. Pacients que habitualment utilitzen col·lector permanent com a mètode d'evacuació urinària
- 6.4.7. Acceptar participar en l'estudi i signar el consentiment informat (Annexa 4).

## **6.5 Criteris d'Exclusió**

Pacients amb qualsevol dels següents criteris han de ser exclosos de l'entrada en l'estudi:

- 6.5.1. Alteracions de la coagulació o tractament amb dicumarínics.
- 6.5.2. Infecció local a perineu o orquitis activa.
- 6.5.3. Infecció urinària activa.
- 6.5.4. Cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED) prèvia.
- 6.5.5. Miastènia gravis i ELA.
- 6.5.6. S. de Eaton-Lambert
- 6.5.7. Hipersensibilitat a la toxina botulínica.
- 6.5.8. Trastorn mental o cognitiu que dificulti la col·laboració i seguiment del pacient.

## **6.6 Criteris de Retirada**

Es produeix una retirada quan el pacient interromp la seva participació en l'estudi per qualsevol de les següents circumstàncies:

- 6.6.1. Aparició d'una reacció adversa greu
- 6.6.2. Quan ho decideix voluntàriament el pacient.
- 6.6.3. Quan ho decideix l'investigador.
- 6.6.4. Falta de compliment i col·laboració per part del pacient.
- 6.6.5. Mort del pacient.

## **6.7. Variables d'estudi**

### DESCRIPCIÓ DELS QÜESTIONARIS DE RECOLLIDA DE DADES (QRD)

#### Qüestionari basal

#### **Les variables sociodemogràfiques que es descriuen són:**

-Edat

-Nivell d'estudis: graduat escolar, formació professional, batxillerat, estudis universitaris.

-Professió: actiu laboralment, atur, estudiant, jubilat, discapacitat, altres.

-Estat Civil: casat, solter, divorciat

#### **Les variables clíniques que es descriuen són:**

-Anys d'evol·lució de la lesió medul·lar.

-Nivell de lesió medul·lar: tetraplegia, paraplegia, epiconus, conus, cua de cavall.

-ASIA(American Spinal Injury Association) (11) classificació de la lesió medul·lar en sensitiva i motora: A indica lesió completa sensitiva i motora i B, C, D corresponen a lesions incompletes i la E implica una exploració sensitivo-motora normal (12).

-Causa de la lesió medul·lar: accident transit, esports, violència, casual, malaltia, laboral, autòlisis, altres.

- Mètode de col·lecció urinària: col·lector permanent (CP); cateterisme intermitent (CI); sonda vesical permanent (SVP); CP + >1 CI/dia; CP+ 1 CI/dia; CP + < 1CI/dia.

-Cistouretrografia miccional seriada (CUMS): normal; bufeta trabeculada; compromís a nivell de l' esfínter; compromís a nivell coll vesical; reflux Vèsico-ureteral; bufeta trabeculada amb compromís de l' esfínter; Bufeta trabeculada amb reflux vèsico-ureteral.

-Urodinàmica: alteració buidat de causa esfinteriana amb detrussor areflèxic; alteració de buidat causa esfinteriana amb detrussor normal; disinergia vèsico-esfinteriana tipus 3 de Blaivas (29).

#### Qüestionari Visita 0 (V0):

Els qüestionaris van ser autoadministrables. La informació recollida en el qüestionari incloïa:

- Qüestionari per valorar la disfunció erèctil: International Index of Erectil Function (IIEF-5 ítems). Aquest qüestionari té 5 ítems amb una puntuació que van del 0 al 5. La puntuació total va de 0 a 25 punts i els punts de tall descrits pels autors són: 0-7 Disfunció severa, 8-11 disfunció moderada, 12-16 mitja a moderada disfunció, 17-21 disfunció mitja i 22-25 sense disfunció. Per tant, una puntuació igual o menor a 21 indicava la presència d'una disfunció erèctil amb una sensibilitat del 0,98 i una especificitat del 0,88. (215-217) (Annexa 1)

- Qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinència urinària: King's Health Questionnaire (KHQ) i actualment pendent de validar la versió espanyola per a una mostra de pacients amb lesió medul·lar pels mateixos autors (G. Romero et al). El King's Health Questionnaire consta de 21 ítems distribuïts en diferents dimensions: salut general, impacte de la incontinència, limitacions en les activitats diàries, limitacions en les activitats físiques, impacte en les relacions personals, en les emocions, en el son i gravetat de la incontinència. Les preguntes permeten 4 o 5 opcions de resposta en una escala Likert. La puntuació final oscil·la entre els 0 i 100 punts, on una major puntuació indica una pitjor qualitat de vida del pacient (218-220) (Annexa 2).
- Qüestionari en el que d'una sèrie de 9 possibles problemes secundaris a la seva lesió medul·lar, el pacient havia d'ordenar de l'1 (més impacte) a 9 (menys impacte): problemes urinaris, deambulació, tràmits administratius, ús de transports públics, disfunció sexual, trastorns en la defecació, úlceres per pressió, prejudicis socials, altres. D'aquesta manera veure quina posició tenien els problemes urinaris pels nostres pacients i si aquests canviaven d'ordre després de les infiltracions.

Qüestionaris segona visita (V2) (En la primera visita nomès es valoraven paràmetres urodinàmics i es recollien efectes adversos):

- Qüestionari per valorar la disfunció erèctil: International Index of Erectil Function (IIEF-5 ítems).
- Qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinença urinària (King's Health Questionnaire).
- Qüestionari en el que d'una sèrie de 9 possibles problemes secundaris a la seva lesió medul·lar, el pacient havia d'ordenar de l'1 (més impacte) a 9 (menys impacte): problemes urinaris, deambulació, tràmits administratius, ús de transports públics, disfunció sexual, trastorns en la defecació, úlceres per pressió, prejudicis socials, altres.
- Escala per valorar el grau de satisfacció del pacient amb el tractament mèdic rebut: 1. Insatisfet; 2. Igual que abans del tractament; 3. Satisfet; 4. Molt satisfet.
- Escala per valorar canvis en l'espasticitat del pacient després del tractament amb toxina: 1. Pitjor; 2. Igual que abans del tractament; 3. Millor; 4. Disminució de la medicació per l'espasticitat.

### **Variables principals:**

- Reducció del volum residual (VR) a partir de l'administració de toxina botulínica i que determinàvem amb la realització d'un sondatge postmiccional després d'una maniobra d'estimulació suprapúbica per part del pacient.
- Vàrem definir una variable derivada d'aquesta que va ser el percentatge de disminució del volum residual (%VR), si aquest disminuïa igual o més d'un 25% amb l'administració de toxina, consideràvem una resposta excel·lent, si disminuïa menys d'un 25% consideràvem bona resposta, sinó disminuïa el VR vàrem definir com a no resposta.



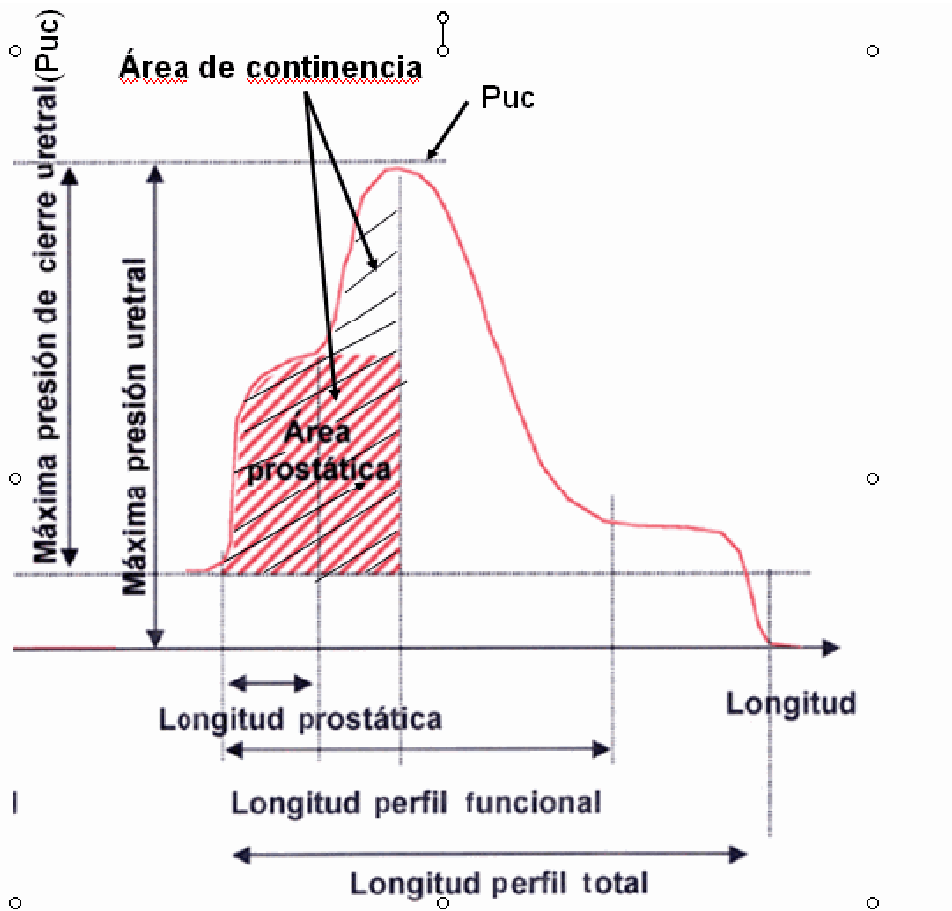
*Figura 11. Medició del volum residual amb realització sondatge.*

- Reducció de la pressió uretral màxima de tancament (PUMc) després de l'administració de toxina botulínica i que es determina mitjançant la prova urodinàmica corresponent al perfil uretral. Aquesta medicació correspon al registre gràfic de la pressió intrauretral des del coll vesical a meat uretral extern, i resulta de la màxima diferència entre la pressió uretral i la pressió intravesical. S'extreu el catèter de medicació, que prèviament s'ha introduït a la bufeta, a una velocitat constant fins a la sortida per la uretra. D'aquesta manera es registra el perfil estàtic en forma de corba que reflexa els canvis de pressió degut als factors intrínsecs. La corba té la seva màxima elevació a nivell de l'esfínter extern i la porció més significativa correspon al segment entre coll vesical i esfínter extern. Es van realitzar dues medicions en cada avaluació i es va fer la mitja d'aquestes (Figura 12 i 12 bis).



**Figura 12.** Realització del Perfil Uretral masculí.

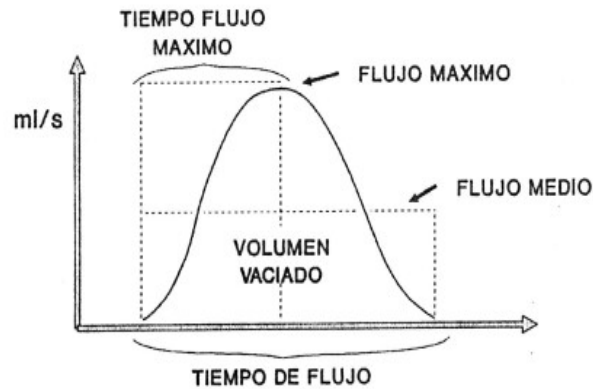




**Figura 12 bis.** Esquema obtingut del Perfil uretral en homes..

- Augment de la micció (M) mitjançant estimulació suprapúbica després de l'administració de toxina botulínica. La micció (M) s'enregistra mitjançant l'estudi urodinàmic corresponent a la fluxometria. La fluxometria determina el cabdal urinari amb els següents paràmetres: Flux màxim (màxim valor de flux per unitat de temps); Micció (M): volum total miccionat; Temps de flux (temps durant el qual s'enregistra el flux); Flux mig (volum miccional dividit pel temps de flux); Temps de flux màxim (temps per arribar al flux màxim). Donades les característiques neurològiques dels nostres pacients, que no podien realitzar

micció voluntària, varem tenir en compte només la micció (M) o Volum de Vaciado (Figura 13).



**Figura 13.** Esquema de la Fluxometria.

- Augment del percentatge de micció (Mp) respecte del volum total ( $\text{micció} * 100 / \text{volum residual} + \text{micció}$ ). Es deriva de l'anterior exploració urodinàmica.

### **Variables secundàries:**

- Avaluar la seguretat del tractament amb toxina botulínica analitzant la proporció de pacients que presentava algun efecte advers secundari a l'administració de toxina botulínica. Es va definir com efecte advers més freqüent conseqüència de la infiltració amb toxina botulínica a l'esfínter uretral extern, l'aparició d'infecció urinària amb febre i les orquitis.
- Objectivar canvis en l'àrea de continència del perfil uretral o àrea proximal al pic: àrea sota la corba de pressió uretral entre l'inici del perfil i el pic màxim. (Figura 12): Volem determinar uns valors que puguessin predir els resultats del tractament amb la toxina.

- Temps de duració dels efectes del tractament amb toxina botulínica realitzant controls periòdics del: VR, PUMc, M, Mp, Àrea de continència.
- Comparar les diferències en paràmetres urodinàmics i clínics de la toxina botulínica a esfínter uretral extern respecte a la cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED).
- Valorar el grau de satisfacció del pacient amb el tractament mèdic rebut: 1. Insatisfet; 2. Igual que abans del tractament; 3.Satisfet; 4. Molt satisfet.
- Escala per valorar canvis en l'espasticitat del pacient després del tractament amb toxina: 1. Pitjor; 2. Igual que abans del tractament; 3. Millor; 4. Disminució de la medicació per l'espasticitat.
- Valorar la incidència de disfunció erèctil després de l'administració de toxina botulínica mitjançant la versió espanyola de 5 ítems del qüestionari International Index of Erectil Function (IIEF-5 ítems).
- Valorar canvis en la qualitat de vida dels pacients després d'administrar toxina botulínica a esfínter uretral prenent com a instrument de mesura el qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinència urinària King's Health Questionnaire.

**Es van considerar criteris de bona resposta:**

- Disminució del VR
- Disminució de la PUMc
- Augment de la M
- Augment del Mp
- Aparició d'efectes adversos en un percentatge no superior a l'habitual degut a la seva patologia de base.
- Millorar la puntuació en el qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinència urinària King's Health Questionnaire després de l'administració de toxina botulínica respecte a l'inicial o almenys no empitjorar-la.
- No alterar la funció erèctil del pacient amb el tractament amb toxina botulínica valorat amb el qüestionari IIEF-5 ítems.

**6.8. Descripció de la Intervenció**

Els pacients inclosos a l'estudi i un cop se'ls hi havia realitzat estudi urodinàmic i CUMS en la primera visita o perfil uretral i medicació volum postmiccional en les visites successives, es van col·locar en posició de litotomia. Es netejava amb sol·lució antisèptica (povidona iodada) la zona del perineu que va des de la inserció del penis fins a l'anus, zona diana per a les infiltracions amb la toxina (a nivell nucli fibrós perineu). Es van realitzar dues infiltracions locals amb 2 ml anestèsic local (Mepivacaïna) diluït amb 2 ml sol·lució salina 0,9% a les localitzacions horàries que després s'infiltra amb toxina botulínica (les 3 i les 9) per disminuir l'espasticitat del pacient generada a causa de la pròpia infiltració, sobretot a tenir en compte amb pacients amb lesions medul·lars per sobre de D6 i en pacients amb lesions medul·lars incompletes amb sensibilitat sacre conservada, perquè dificultaria el procés d'administració.

La preparació de la toxina es va realitzar amb un vial de 100 U de Botox® per pacient i es diluïa amb 1 ml de solució salina 0,9%. S'aspirava amb xeringa de 1 ml la quantitat de 1 ml de sol·lució salina i s'introduïa amb suavitat en el vial de Botox® seguint les instruccions del fabricant, ja que es desnaturalitza per agitació violenta. Després d'uns suaus moviments del vial durant dos minuts s'obtenia una sol·lució clara, incolora i lliure de partícules. Realitzàvem 2 infiltracions transperineals per pacient, a 1,5-2 cm anteriors de l'orifici anal, cadascuna amb 50 U de toxina botulínica (0,5 ml) a l'esfínter uretral extern en les localitzacions horàries de les 3 i les 9h. Aquestes infiltracions es realitzaven amb elèctrodes d'agulla, així permetia realitzar la infiltració al mateix temps que localitzàvem l'activitat muscular de l'esfínter uretral extern acústicament per poder afinar la localització d'aquest.

Utilitzàvem un elèctrode concèntric que és una agulla aïllada en tota la seva longitud, a excepció de la punta, la qual és inserida dins de la massa muscular i la que registra la diferència de potencial entre el cos i la punta desvestida de l'agulla. En els nostres pacients, a l'haver-hi una hipertonia de l'esfínter uretral extern, el que trobàvem electromiogràficament eren potencials de contracció espontània d'unitats motores independents, de característiques similars a les obtingudes durant la contracció muscular voluntària (221).

Les característiques de l'agulla d'electromiograma que vàrem utilitzar: Hypodermic Needle Electrode; TECA Needles, 22 G, 75 mm, 0,71. (figura 14,15).

També realitzàvem, al mateix temps que localitzàvem l'esfínter uretral extern amb agulla d'electromiograma, una localització visual de l'esfínter uretral extern mitjançant un ecògraf portàtil marca Desmin-m® amb un transductor rectal 2R-575 (5-7,5 MHz) (figura 16). Amb aquesta ecografia

obteníem informació de la localització de l'agulla i les estructures anatòmiques, localitzant així i juntament amb l'electromiògraf d'agulla la localització exacta de l'esfínter uretral extern, que per ser petit i de localització profunda, és de difícil localització sense guies complementàries (figura 17)

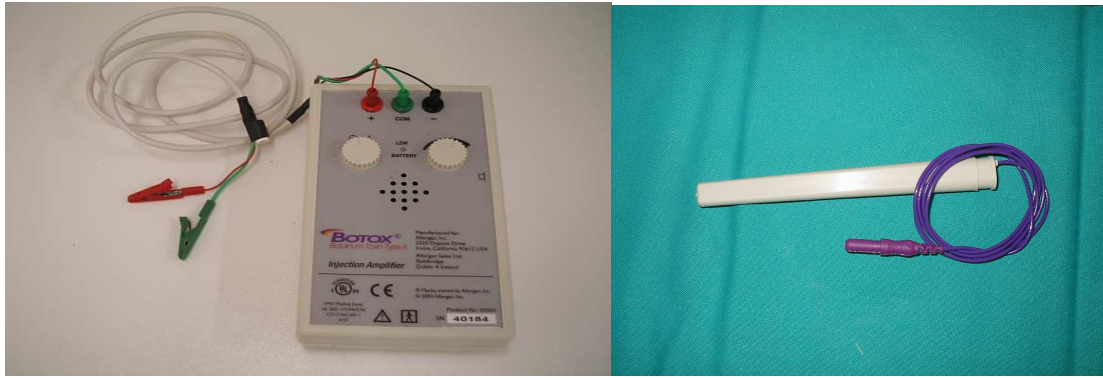
Les infiltracions es realitzaren amb una sonda vesical tipus Foley del nº 14 que es deixava col·locada durant 48 hores i que es retirava el propi el pacient, després de rebre les instruccions pertinents.

El procés de la infiltració amb la realització del perfil uretral previ i control de residu postmiccional tenia una duració aproximada d'una hora i mitja

En pacients amb lesions medul·lars altes (per sobre de D6) s'havia de tenir precaució i vigilància especial pel risc de presentar una crisi de disreflèxia autonòmica, administrant aleshores, 10-20 mg de nifedipí (Adalat®) via oral. Nosaltres no vàrem presenciar cap problemna d'aquest tipus amb els nostres pacients.

Es realitzava un tractament antibiòtic profilàctic amb 500 mg de Ciprofloxacino previ a la infiltració i 12 hores després de la infiltració amb toxina botulínica (mateixa pauta que se segueix quan es realitza una urodinàmica).

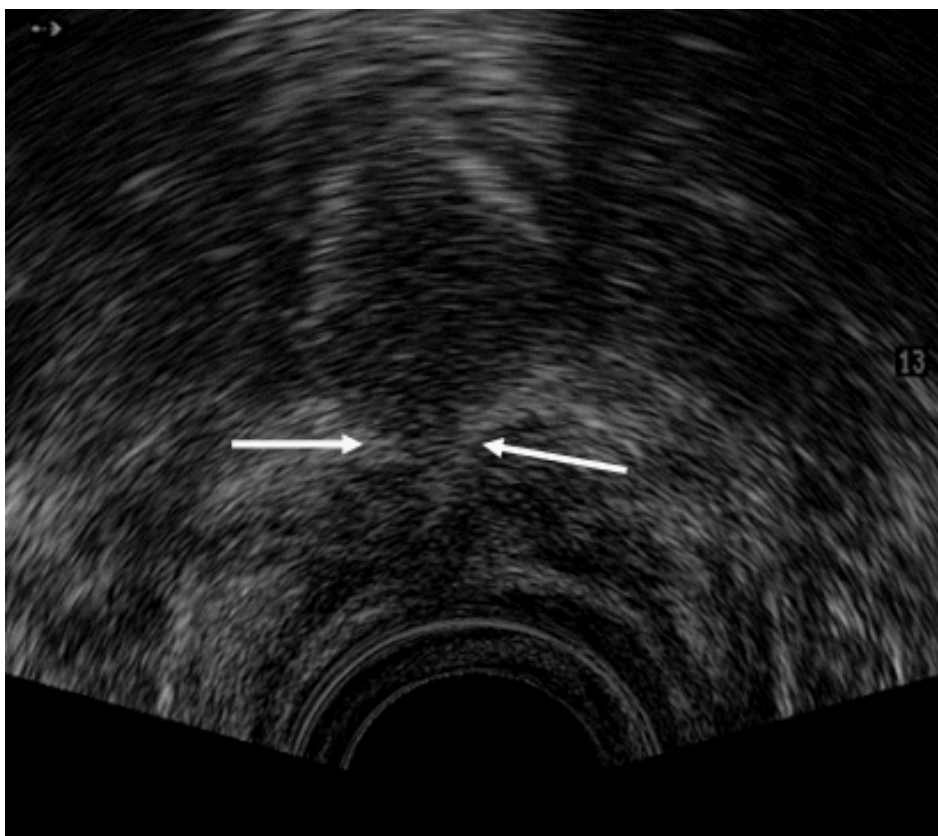
En el cas que fossin necessàries més infiltracions, no es realitzaven abans dels 3 mesos de la infiltració prèvia.



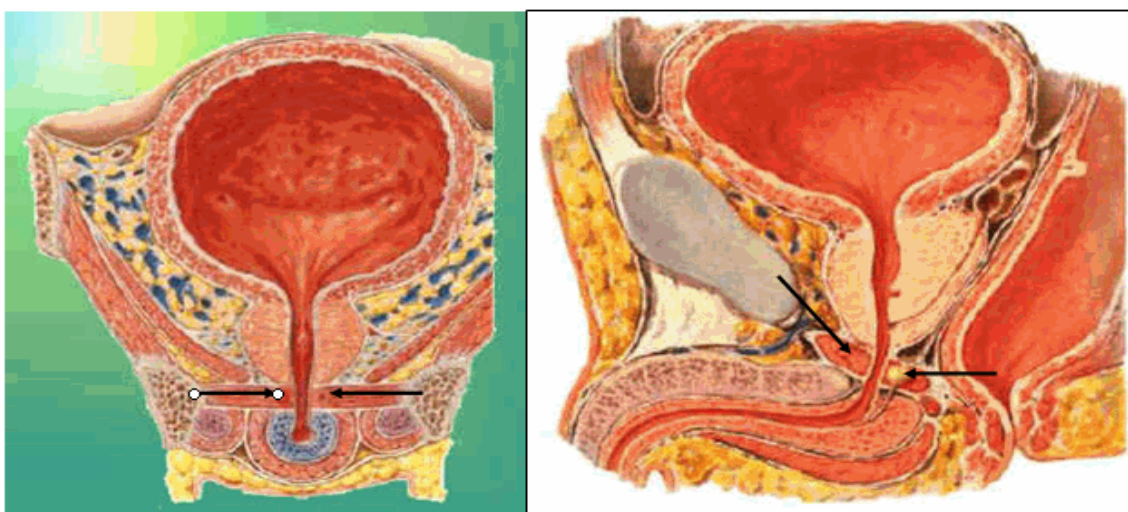
**Figura 14.** Electromiògraf de senyal acústica. **Figura 15.** Agulla d'electromiografia



**Figura 16.** Ecògraf portàtil i transductor rectal

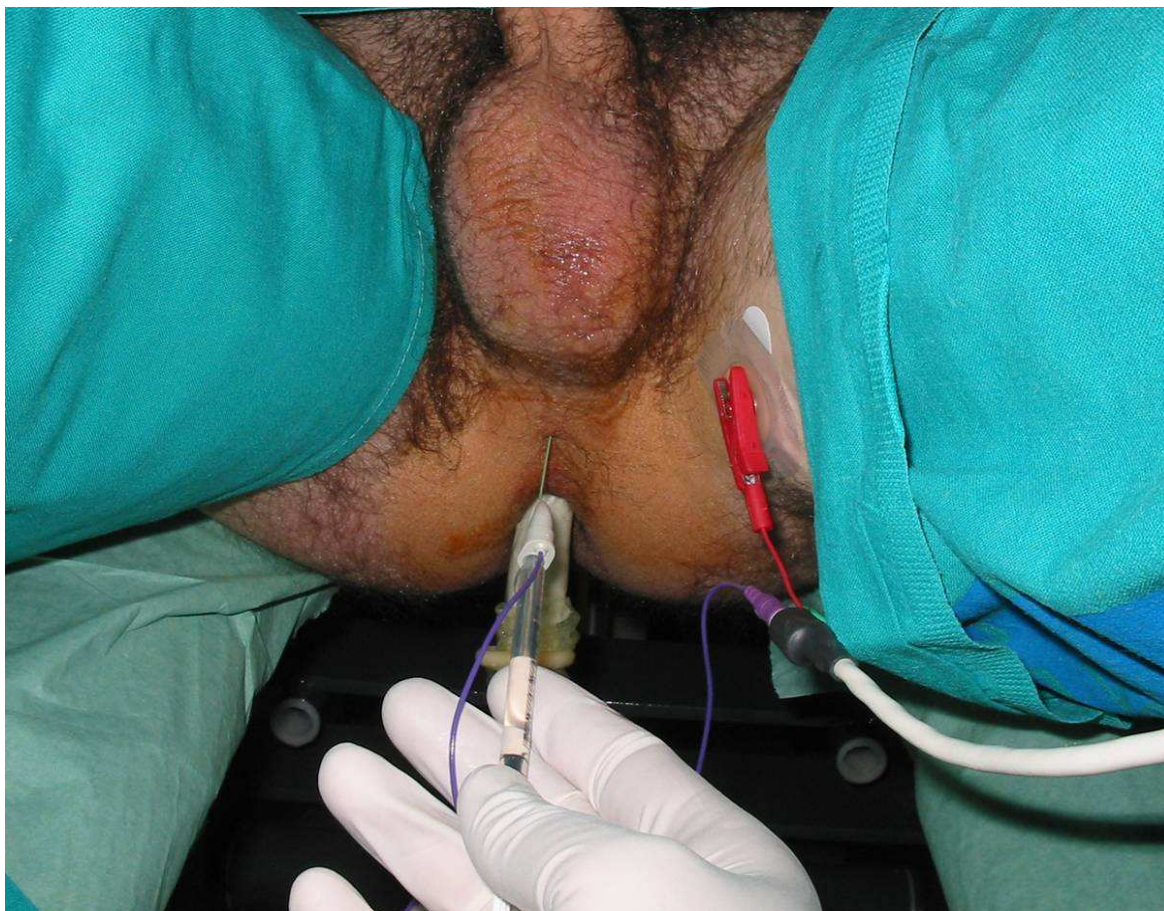


*Figura 17. Localització esfinter uretral extern amb ecografia tarsnrectal*



*Figura 18. Esquema visió sagital i lateral de la localització de les infiltracions amb toxina botulínica a esfinter uretral en localització horària a les 3 i les 9.*





*Figura 19. Realització de la infiltració transperineal de toxina botulínica amb electromiografia d'agulla i ecografia transrectal.*

## **6.9. Recollida de dades i seguiment**

Tots els pacients van realitzar una visita de selecció (V0) que va permetre als investigadors realitzar una selecció dels pacients segons criteris d'inclusió i exclusió. En aquesta visita es va sol·licitar al pacient que signés el consentiment informat posterior a la seva acceptació voluntària a participar en l'estudi, després de rebre tota la informació i aclariments necessaris.

En aquesta visita V-1 es van realitzar els següents controls:

- Història clínica completa.
- Exploració física neurològica mitjançant el sistema de classificació ASIA (American Spinal Injury Association)

- Cistouretrografia miccional seriada (CUMS)
- Estudi Urodinàmic
- Cultiu d'orina
- Analítica sanguínia: hemograma, proves coagulació, bioquímica bàsica (urea i creatinina).
- Tractaments actuals per l'espasticitat o per facilitar el buidament vesical.

Si el pacient complia els criteris d'inclusió es procedia a la inclusió en l'estudi i se li donava dia i hora per realitzar la infiltració de toxina botulínica **Visita V0**.

**En aquesta visita V0 es valorava:**

- Freqüència de les infeccions urinàries en els últims 6 mesos
- Autocumplimentació del qüestionari de disfunció erèctil: International Index of Erectil Function (IIEF-5 items), i si realitzaven algun tipus de tractament per mantenir ereccions.(Annex 1)
- Autocumplimentació del qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinència urinària: King's Health Questionnaire (KHQ). (Annex 2)
- Qüestionari en el que d'una sèrie de 9 possibles problemes secundaris a la seva lesió medul·lar, el pacient havia d'ordenar de l'1 (més impacte) a 9 (menys impacte): problemes urinaris, deambulació, tràmits administratius, ús de transports públics, disfunció sexual, trastorns en la defecació, úlceres per pressió, prejudicis socials, altres.
- Estudi urodinàmic del perfil uretral, determinant la pressió uretral de tancament màxima (PUMc) i àrea de continència.
- Determinació del volum de micció després d'una estimulació suprapúbica i del volum postmiccional mitjançant sondatge vesical.

-A continuació i amb el pacient en la mateixa posició , es procedia a realitzar la infiltració amb toxina botulínica via transperineal segons mètode d'aplicació explicat en l'apartat 6.8.

Als 15 dies s'efectuava la **Visita 1 (V1)** en la que es realitzaven novament els següents controls:

-Estudi urodinàmic del perfil uretral, determinant la pressió uretral de tancament màxima (PUMc) i àrea de continència.

-Determinació del volum de micció després d'una estimulació suprapúbica i del volum postmiccional mitjançant sondatge vesical.

-Es preguntava per l'aparició de possibles efectes adversos: infecció d'orina amb febre...

Posteriorment es realitzava una visita a les 10 setmanes (**V2**), als 6 mesos (**V3**), als 9 mesos (**V4**) i als 12 mesos (**V5**) postinfiltració valorant:

-Aparició d'infeccions urinàries

-Grau de satisfacció amb el tractament.

-Canvis en l'espasticitat en músculs perifèrics.

-Qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinència urinària: King's Health Questionnaire (KHQ).

-Qüestionari en el que d'una sèrie de 9 possibles problemes secundaris a la seva lesió medul·lar, el pacient ha d'ordenar de l'1 (més impacte) a 9 (menys impacte): problemes urinaris, deambulació, tràmits administratius, ús de transports públics, disfunció sexual, trastorns en la defecació, úlceres per pressió, prejudicis socials, altres.

-Qüestionari de disfunció erètil: International Index of Erectile Function (IIEF-5 items), i si realitzaven algun tipus de tractament per mantenir ereccions.

-Estudi urodinàmic del perfil uretral, determinant la pressió uretral de tancament màxima (PUMc) i àrea de continència.

-Determinació del volum de micció després d'una estimulació suprapúbica i del volum postmiccional mitjançant sondatge vesical.

A partir de la visita V3 podíem tornar a infiltrar al pacient en el cas de no observar canvis en els paràmetres analitzats (es realitzaven un mínim de 2 infiltracions separades per 3 mesos en cas de no resposta, abans de la retirada de l'estudi) o bé en el cas que s'observés resposta i es comencés a observar una pèrdua dels efectes analitzant els paràmetres descrits prèviament

## **6.10. Anàlisi de les dades.**

### **Anàlisi estadístic descriptiu**

L'anàlisi estadístic descriptiu es va realitzar mitjançant l'utilització dels estadístics descriptius més habituals (mitja, desviació estàndar, mitjana, interval de confiança –per a dades contínues-, i taules de freqüència –per a dades concretes-), de les principals variables emprades en l'estudi.

### **Anàlisi estadístic inferencial**

L'anàlisi estadística inferencial es va realitzar un cop transcorregut un mes després d'haver-se inclòs el darrer pacient. A l'any de l'inici de l'estudi, es va realitzar una anàlisi intermedia.

### **Anàlisi d'eficàcia en l'efecte resposta a una infiltració**

Les variables principals d'eficàcia s'avaluaren com a diferència abans-després de l'exposició al fàrmac. Igualment, es va avaluar la proporció de pacients amb resposta positiva.

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el test estadístic t-Student-Fisher per a mostres aparellades. La diferència entre proporcions mitjançant la prova exacta de Fisher.

### **Anàlisi d'eficàcia en l'efecte resposta en manteniment**

Anàlogament a l'anàlisi d'eficàcia en l'efecte resposta a una infiltració, les variables principals d'eficàcia es van avaluar com a diferència abans-després de l'exposició al fàrmac. Igualment, s'avaluà la proporció de pacients amb resposta positiva, i la proporció de pacients amb resposta positiva excel·lent i normal. A efectes descriptius es van incloure les dades referides a número d'infiltracions i temps mig per infiltració.

L'anàlisi estadística es realitzà mitjançant el test estadístic t-Student-Fisher per a mostres aparellades. La diferència entre proporcions es va avaluar mitjançant la prova exacta de Fisher –dues categories- i mitjançant la prova de Chi quadrat i exacte de Fisher, per tres categories. L'estimació de Kaplan-Meier s'emprà per a descriure el temps de durada de l'efectivitat del tractament.

### **Anàlisi dels pacients responedors**

La influència dels diferents paràmetres clínics sobre la qualitat de la resposta al tractament, es va avaluar mitjançant una anàlisi múltiple de la variança i/o mitjançant regressió linial.

### **Anàlisi comparat amb la cirurgia endoscòpica desobstructiva**

Les variables principals d'eficàcia es van avaluar com a diferència abans-després de l'exposició al fàrmac, en cada grup de pacients. Igualment, es va avaluar la proporció de pacients amb resposta positiva.

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el test estadístic t-Student-Fisher per a mostres independents (prova U de Mann-Whitney quan era procedent). La diferència entre proporcions es va avaluar mitjançant la prova exacta de Fisher.

### **Anàlisi de les variables secundàries: King's Health Questionnaire**

La puntuació mitjana del King's Health Questionnaire durant el període de seguiment es va analitzar mitjançant el model per anàlisi de dades longitudinal amb el mètode d'equacions generalitzades (GEE) de mesures repetides mitjançant el paquet informàtic STATA v.10.0.

### **Eines estadístiques i condicions generals**

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el paquet estadístic informàtic SPSS v.16.0 (SPSS Inc., EE.UU.). Per a comparacions senzilles, l'efecte de la intervenció es va considerar significatiu per a valors de P de 0.05 o inferiors.

## **7. RESULTATS**

## 7.1 DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

Els pacients inclosos en l'estudi han estat valorats i controlats a la unitat de NeuroUrologia de l'Hospital de Traumatologia i Rehabilitació de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

El total de pacients inclosos a l'estudi va ser de 19 pacients de sexe masculí amb mitges d'edat a l'entrar a l'estudi de 40 anys (22-56). Un dels criteris d'inclusió a l'estudi era tenir una edat mínima de 18 anys.

El temps mig (anys) d'evol·lució de la lesió medul·lar en el moment d'entrar a l'estudi era de 6 anys (1-24 anys). Es va considerar com a criteri d'inclusió un temps mínim de 6 mesos després de la lesió per considerar la situació neuro-urològicament estable.

El nivell d'estudis que tenien els nostres pacients en el moment de la inclusió a l'estudi era graduat escolar i formació professional en el 79% dels casos (taula 1).

	Freqüència	Percentatge
Categories G.E.	8	42,1
F.P.	7	36,8
Batxillerat	1	5,3
Universitari	3	15,8
Total	19	100,0

**Taula 1.** Nivell d'estudis. G.E. (Graduat Escolar); F.P. (Formació Professional)

El 26% dels pacients era actiu laboralment. El 58% estava solter en el moment d'incloure'ls en l'estudi i el 42% casat.



El nivell de la lesió medul·lar de la mostra va ser en el 68% dels casos paraplegia (Taula 2).

		Freqüència	Percentatge
Categories	Tetraplegia	1	5,3
	Paraplegia	13	68,4
	Conus medul·lar	3	15,8
	Cua cavall	2	10,5
	Total	19	100,0

**Taula 2.** Nivell de lesió medul·lar

El 63% presentaven una lesió medul·lar completa tipus A i el 21% una lesió medul·lar incompleta tipus D segons la classificació ASIA (American Spinal Injury Association)(11) (Taula 3).

		Freqüència	Percentatge
Categories	A	12	63,2
	B	2	10,5
	C	1	5,3
	D	4	21,1
	Total	19	100,0
Total		49	

**Taula 3.** Classificació tipus lesió medul·lar segons l'American Spinal Injury Association (ASIA)

La causa de la lesió medul·lar va ser accident de trànsit en el 53% dels casos i la resta van ser causes diverses (Taula 4).

		Freqüència	Percentatge
Categories	Trànsit	10	52,6
	Esports	1	5,3
	Violència	1	5,3
	Casual	3	15,8
	Malaltia	1	5,3
	Laboral	1	5,3
	Autòlisi	1	5,3
	Altres	1	5,3
	Total	19	100,0

**Taula 4.** Causes de la lesió medul·lar

El 47% dels pacients de la mostra utilitzaven col·lector permanent exclusivament o bé es realitzaven menys d'un cateterisme intermitent al dia, no perquè no presentessin disfunció en el buidat vesical amb volums postmiccionals elevats (> 100 ml), sinó per rebuig a realitzar-se el cateterismes intermitents (Taula 5).

		Freqüència	Percentatge
Categories	C.P.	4	21,1
	C.I.	3	15,8
	S.V.P.	1	5,3
	Credé + R.M.	3	15,8
	C.P.+ < 1 Cl/dia	5	26,3
	C.P.+ 1 Cl/dia	1	5,3
	C.P.+ >1 Cl/dia	2	10,5
	Total	19	100,0

**Taula 5.** Mètode d'evacuació urinària utilitzat habitualment: C.P. (Col·lector permanent); C.I. (Cateterismes intermitents); S.V.P. (Sondatge vesical permanent); Credé + R.M. (Maniobra d'estimulació suprapúbica i ritme miccional);

El 32% dels pacients de la mostra no realitzava cap tipus de tractament, la resta realitzaven diferents pautes de tractament sobretot amb mòrfics, relaxants musculars, anticomicials, etc com a tractament del dolor crònic i de característiques neuropàtiques que presentaven (Taula 6).

		Freqüència	Percentatge
Categories	Cap	6	31,6
	Parasimpatico-mimètics	1	5,3
	Mòrfics	4	21,1
	RM+ ADT	1	5,3
	RM+Altres	1	5,3
	AC+RM+Mòrfics	3	15,8
	AC+ADT+alfablo quejants	1	5,3
	Altres	1	5,3
	Total	19	100,0

**Taula 6.** Tractament farmacològic habitual. RM (Relaxants musculars); ADT (Antidepressius tricíclics); AC (Anticolinèrgics).

El 42 % dels pacients presentava una Cistouretrografia miccional seriada (CUMS) realitzada a l'inici de l'estudi normal, sense objectivar alteracions a nivell vesical ni a l'esfínter uretral intern ni extern, en canvi el 68% dels pacients van presentar en la urodinàmica realitzada inicialment una disinèrgia vèsico-esfínteriana (Tipus 3 de Blaiwas (29)) (Taulas 7 i 8).

		Freqüència	Percentatge
Categories	Normal	8	42,1
	Compromís EUE	3	15,8
	Compromís EUI	3	15,8
	Compromís EUE i bufeta traveculada	3	15,8
	Bufeta traveculada i Reflux V-U	2	10,5
	Total	19	100,0

**Taula 7.** Cistouretrografia miccional seriada (CUMS). EUE (Esfínter uretral extern); EUI (Esfínter uretral intern); Reflux V-E (Reflux vèsico-esfinterià).

		Freqüència	Percentatge
Categories	Alteració buidat causa EUE amb detrusor arreflèxic	6	31,6
	Disinèrgia V-E	13	68,4
	Total	19	100,0

**Taula 8.** Urodinàmica. EUE (Esfínter uretral extern); Disinèrgia V-E (Disinèrgia vèsico-esfinteriana).

## 7.2. DESCRIPCIÓ I RESULTATS DE LES VARIABLES PRINCIPALS ESTUDIADES PER LA MOSTRA

Les variables principals estudiades com a paràmetres objectius de resposta la tractament amb les infiltracions de toxina botulínica a l'esfínter van ser: el volum residual (**VR**), la pressió uretral de tancament màxima (**PUMc**), l'àrea proximal al pic (**A**), la micció aconseguida pel pacient després de realitzar-se una estimulació suprapúbica (**M**), i varem derivar dues variables noves que ajudessin a definir millor l'efecte resposta del tractament: el volum total (**VT**): serà la suma del volum residual i de la micció que realitza el pacient ( $VT = VR + M$ ) i el percentatge de micció (**Mp**) que realitza el pacient respecte del volum total ( $Mp = M * 100 / VT$ )

Els valors inicials trobats en la visita 0 (**V0**) van ser: (Taula 9)

	N	Mitja	Interval (Mínim-Màxim)	Desviació Estàndard (DE)
<b>VR_0(ml)</b>	19	214,2	(100 - 506)	118,2
<b>PUMc_0(cmH2O)</b>	19	68,5	(35 - 105)	18,4
<b>Àrea_0(cm2)</b>	19	75,2	(24 - 184)	44,4
<b>Micció_0(ml)</b>	19	53,8	(0 - 223)	80,9
<b>VT_0(ml)</b>	19	269,7	(100 - 710)	150,1
<b>Mp_0(%)</b>	19	15,5	(0 - 69)	23,2

**Taula 9.** Valors en la visita inicial dels paràmetres avaluats. VR\_0 (volum residual inicial); PUMc\_0 (pressió uretral màxima de tancament inicial); Area\_0 (Àrea de continència inicial); VT\_0 (volum total inicial.  $VT = VR + M$ ); Mp\_0 (percentatge de micció inicial respecte del volum total.  $Mp_0 = M * 100 / VT$ )

Per valorar l'efecte resposta a la infiltració de toxina en fase aguda es va creure convenient analitzar l'efecte de totes les dosis enregistrades durant l'estudi, incloent per definició, totes les visites prèvies a l'administració de la toxina (V0) fins a la visita número 20 (V20), recollint així 48 infiltracions aïllades i obtenint una mostra més elevada per mirar el grau de variabilitat i l'efecte immediat de l'administració de toxina. Els resultats de les variables principals per aquesta mostra de 48 infiltracions es mostra a la taula 10 (Taula 10).

	N	Mitja	Interval (Mínim-Màxim)	Desviació Estàndard (DE)
<b>VR'_0(ml)</b>	48	251,6	(100 – 506)	139,9
<b>PUMc'_0(cmH2O)</b>	48	69,7	(35 – 105)	15,4
<b>Àrea'_0(cm2)</b>	48	68,9	(24 – 184)	40,0
<b>Micció'_0(ml)</b>	48	65,3	(0 – 223)	81,9
<b>VT'_0(ml)</b>	48	318,4	(100 – 710)	179,9
<b>Mp'_0(%)</b>	48	16,9	(0 – 69)	21,2

**Taula 10.** Característiques de la mostra basal augmentant el número de casos a 48. VR'\_0 (volum residual inicial); PUMc'\_0 (pressió uretral màxima de tancament inicial); Àrea'\_0 (Àrea de continència inicial); VT'\_0 (volum total inicial. VT=VR+M); Mp'\_0 (percentatge de micció inicial respecte del volum total.  $Mp'_0 = M * 100 / VT$ )

Si comparem els resultats obtinguts en les variables principals per aquestes dues mostres basals: la de 19 pacients inicial i la nova mostra que hem creat per elevar el tamany mostral (n:48), observem que els paràmetres basals per a les variables principals són molt similars, així podem afirmar que no hi ha diferències a pesar d'augmentar la mostra (Taula 11).

	VT_0	Mp_0	VR_0	PUMc_0	Àrea_0	Micció_0
N: 19	269,7	15,5	214	68,5	75,2	53,7
N':48	318	16,9	251	69,7	68,9	65,3

**Taula 11.** Comparació dels valors basals de les variables principals per a les dues mostres (N:19 i N':48).VT (Volum total); Mp (Percentatge de micció respecte al volum total); VR (Volum residual); PUMc (Pressió uretral màxima de tancament).

### **7.3. DESCRIPCIÓ DE L'EFECTE RESPOSTA A UNA INFILTRACIÓ AMB TOXINA**

El resultat que mesuraven l'efecte en fase aguda i la magnitud de la resposta a la toxina s'han calculat mitjançant la diferència en les variables resposta entre l'efecte previ i posterior a l'administració de toxina.

S'han calculat amb la mostra n: 48, un cop hem vist que no hi ha diferències entre aquesta mostra basal i la inicial de 19 pacients (Taula 11). S'han calculat els paràmetres resposta en fase aguda en les visites V1 (15 dies després de l'administració toxina) i efecte resposta en la visita V2 (10 setmanes després de l'administració toxina) respecte a la condició basal (V0).

Aquí hem analitzat la diferència entre la resposta final (V1 i V2) i la basal (V0). Hem calculat el percentatge de pacients que tenen un valor positiu de resposta per a les diferents variables, així VR\_10P és el percentatge de pacients que presenten una disminució del volum residual (VR) en la visita 1 (V1) respecte a la basal (V0), Micció\_10P és el percentatge de pacients que presenta un augment de micció en la V1, PUMc\_10 és el percentatge de pacients que els hi ha disminuït la pressió uretral màxima de tancament en la V1, Àrea\_10P és el percentatge de

pacients que, en aquest cas, els hi ha augmentat l'àrea de continència en al V1, Mp\_10D és l'augment en el percentatge de micció que han aconseguit els pacients en la V1. Hem calculat els mateixos valors per les visites V2 (10 setmanes posteriors a l'administració de toxina): VR\_20P, Micció\_20P, PUMc\_20P, Area\_20P, Mp\_20D.

Els resultats van ser: el 69% de les administracions realitzades als pacients amb toxina botulínica tenien una disminució de 69,5 ml en el VR als 15 dies de l'administració (V1) i a les 10 setmanes (V2) havia disminuït 79,5 ml en almenys el 68% de les administracions de manera estadísticament significativa. La micció (M) havia augmentat 49 ml en el 49% de les administracions a la V1 i 62 ml en el 51% de les administracions en la V2 respecte de la situació basal també de manera estadísticament significativa. El Mp augmentava un 13,8% en la V1 i un 15,9% en la V2 respecte a la situació basal amb una  $p=0,006$  i  $p=0,002$  respectivament.

La PUMc només havia disminuït 1,8 cmH<sub>2</sub>O en el 45% de les administracions en la V1 i 3 cmH<sub>2</sub>O en el 51% de les administracions realitzades en la V2. L'àrea de continència tampoc havia disminuït, sinó que a més augmentava amb les administracions de la toxina (Taula 12 i 13).

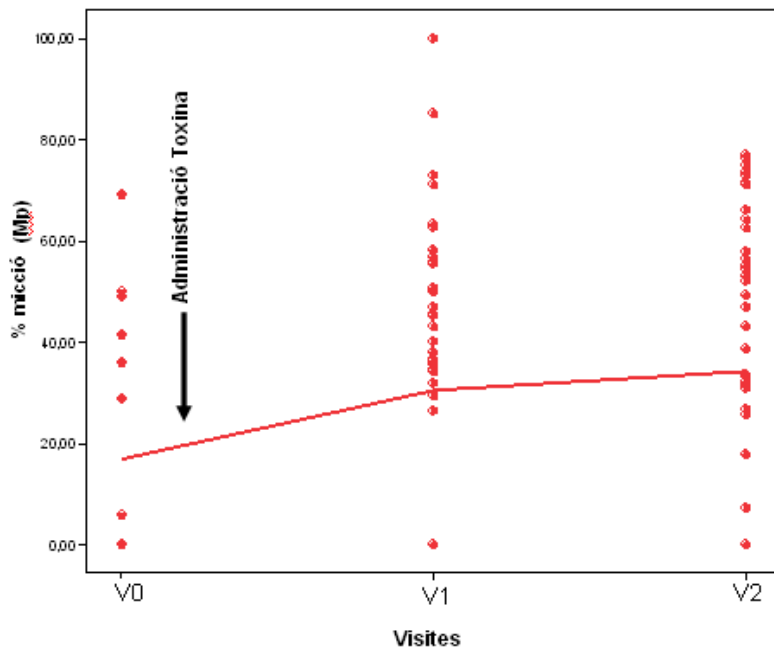


	N	Mitja	DE	EEM	VP	95% IC
<b>VR_10</b>	48	-69,5	126,99	18,14	<b>&lt;0,001</b>	(-105,98; -33,03)
<b>VR_10P</b>	48	0,69	0,46	0,066	<b>&lt;0,001</b>	(0,56; 0,82)
<b>Micció_10</b>	48	48,9	112,07	16,34	<b>0,004</b>	(16,03; 81,84)
<b>Micció_10P</b>	48	0,48	0,51	0,07	<b>&lt;0,001</b>	(0,34 ; 0,64)
<b>PUMc_10</b>	48	-1,87	19,19	2,77	NS	(-7,45; 3,7)
<b>PUMc_10P</b>	48	0,45	0,50	0,07	NS	(0,3; 0,59)
<b>Area_10</b>	48	7,68	45,46	6,56	NS	(-5,51; 20,88)
<b>Area_10P</b>	48	0,54	0,50	0,07	NS	(0,39; 0,69)
<b>Mp_10D</b>	48	13,83	33,08	4,82	<b>0,006</b>	(4,12; 23,54)

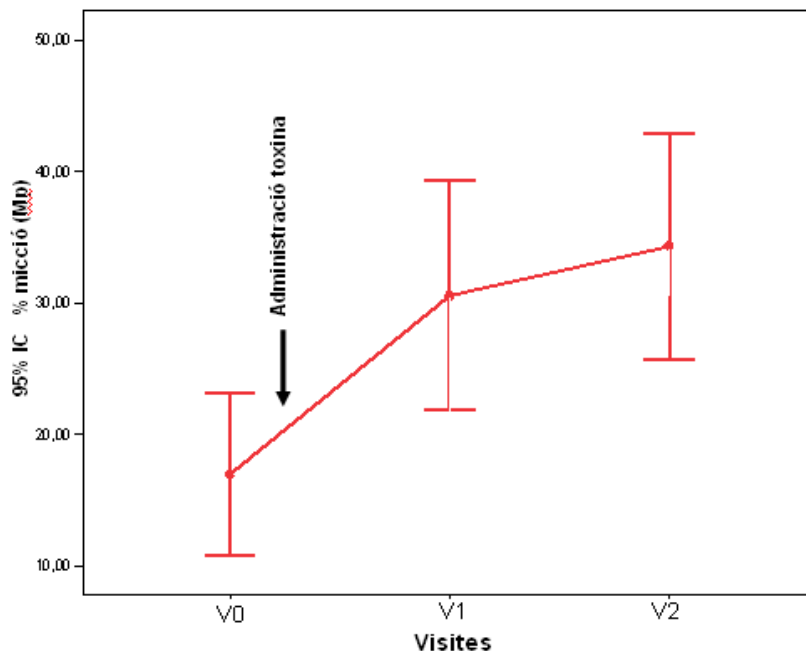
**Taula 12.** Medició de l'efecte de la toxina als 15 dies post-infiltració (V1) respecte a la situació basal. DE (Desviació Estàndard); EEM (Error Estàndard de la Mitja); VP (Valor p); 95%IC (95% Interval de Confiança per la diferència); NS (No significatiu); VR (Volum Residual); PUMc (Pressió Uretral Màxima de tancament); Mp\_10D (Percentatge de micció aconseguit respecte del volum total en la V1 respecte a la V0).

	N	Mitja	DE	EEM	VP	95% IC
<b>VR_20</b>	48	-79,51	142,13	20,73	<b>&lt;0,001</b>	(-121,24; -37,77)
<b>VR_20P</b>	48	0,68	0,47	0,07	<b>&lt;0,001</b>	(0,54; 0,82)
<b>Micció_20</b>	48	62,15	126,53	18,86	<b>0,002</b>	(24,14; 100,17)
<b>Micció_20P</b>	48	0,51	0,50	0,07	<b>&lt;0,001</b>	(0,36; 0,66)
<b>PUMc_20</b>	48	-3,06	19,14	2,85	NS	(-8,82; 2,68)
<b>PUMc_20P</b>	48	0,51	0,50	0,07	NS	(0,36; 0,66)
<b>Area_20</b>	48	6,29	49,01	7,31	NS	(-8,43; 21,01)
<b>Area_20P</b>	48	0,45	0,50	0,07	NS	(0,30; 0,60)
<b>Mp_20D</b>	48	15,92	31,38	4,73	<b>0,002</b>	(6,38; 25,46)

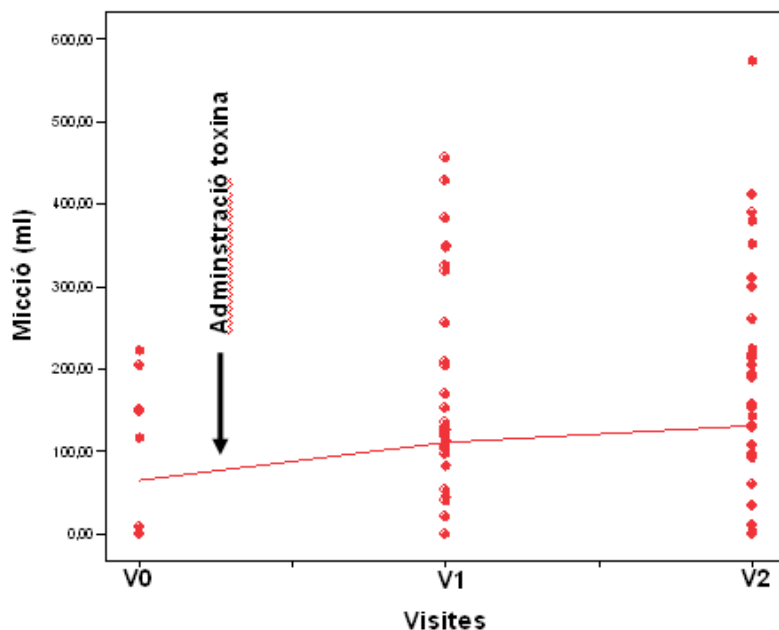
**Taula 13.** Medició de l'efecte de la toxina a les 10 setmanes post-infiltració (V2) respecte a la situació basal. DE (Desviació Estàndard); EEM (Error Estàndard de la Mitja); VP (Valor p); 95%IC (95% Interval de Confiança per la diferència); NS (No significatiu); VR (Volum Residual); PUMc (Pressió Uretral Màxima de tancament); Mp\_20D (Percentatge de micció aconseguit respecte del volum total en la V2 respecte a la V0).



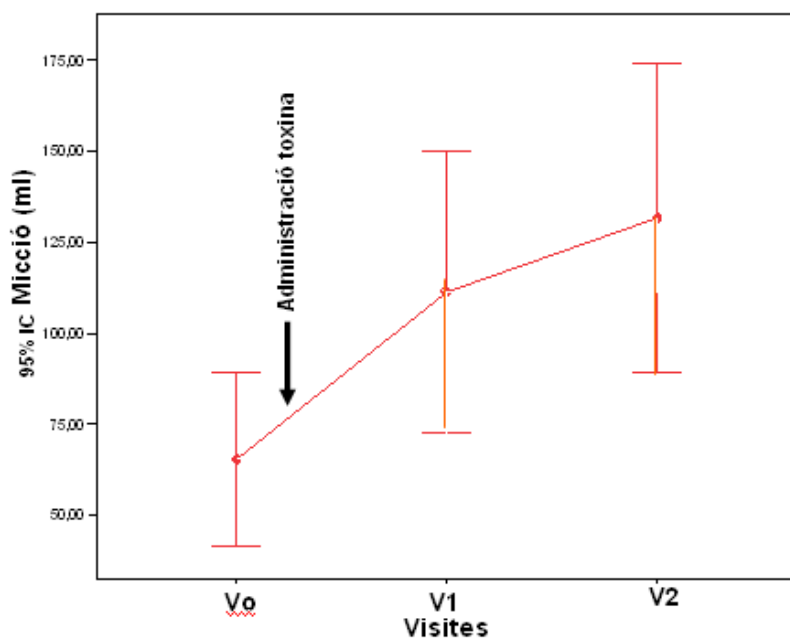
**Gràfic 1.** Percentatge de micció (Mp) respecte al volum total registrada en els pacients, prèviament (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració).



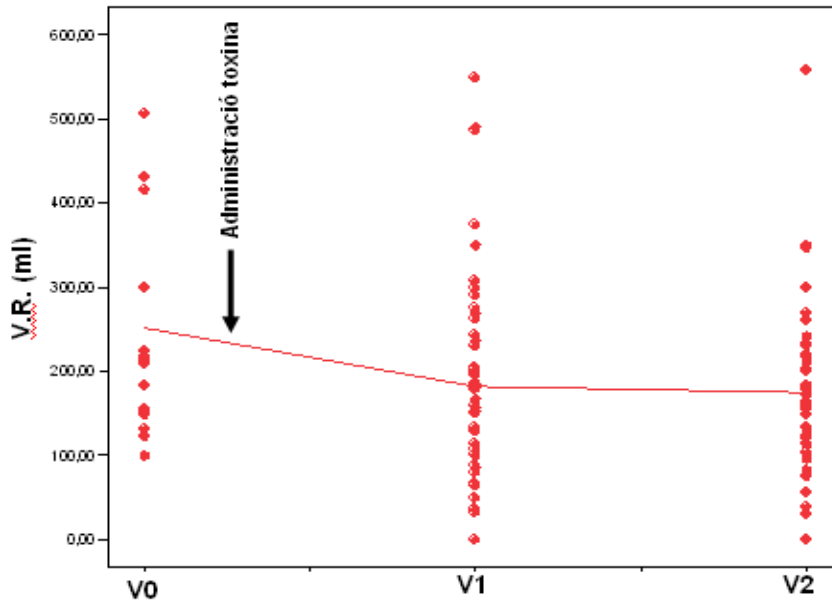
**Gràfic 2.** Valors de la mitjana i IC al 95% del percentatge de micció (Mp) respecte al volum total, registrat per la població prèviament (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració).



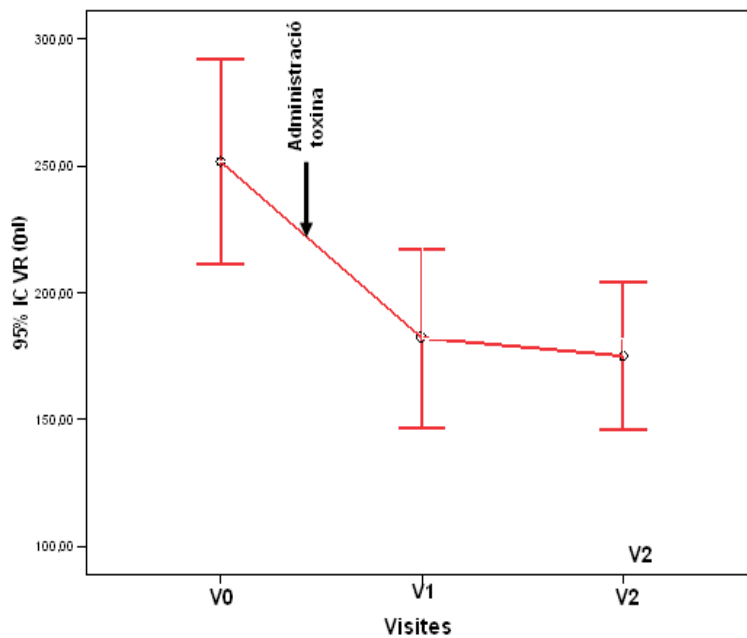
**Gràfic 3.** Micció aconseguida pels individus de la mostra en situació basal (V0) i després de realitzar la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració).



**Gràfic 4.** Mitjana i IC al 95% de la micció aconseguida per la població en la visita basal (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració).



**Gràfic 5.** Volum residual que presenten els individus en al visita basal (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració).



**Gràfic 6.** Mitjana i IC al 95% enregistrat en la població en al visita basal (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració).

## 7.4. DESCRIPCIÓ DE L'EFECTE RESPOSTA EN LA FASE DE MANTENIMENT

A l'analitzar el temps de seguiment, els resultats trobats foren: el temps mig de seguiment dels pacients va ser de 546 dies (uns 20 mesos). Es van realitzar un promig de 9 visites per pacient. Es va haver de realitzar, com a mitja, una infiltració de toxina cada 177 dies (90-366) o el que és el mateix, 6 mesos. Les infiltracions van oscil·lar entre 1 i 7 per pacient, amb una mitja de 2,7 infiltracions per pacient (Taula 14).

	N	Mitja	Interval (Mínim-Màxim)	DE.
T_seguiment (dies)	19	546,26	(90 – 1760)	535,25
N_visites	19	9,31	(2 – 29)	8,89
N_dosis	19	2,74	(1 – 7)	2,05
Dies_dosis	19	177,27	(90 – 366)	83,72
N	19			

**Taula 14.** Resultats mitjos, intervals Mínim i màxim i desviació estàndard (DE) del temps seguiment, número de visites (N\_visites), número de dosis o infiltracions realitzades a cada pacient (N\_dosis) i dosis aplicables per temps (Dies\_dosis).

Els resultats mitjos per a les variables principals durant aquest temps de seguiment mig de 546 dies (20 mesos) es descriuen a la taula 15.

	N	Mitja	Interval (Mínim-Màxim)	DE
VR_n	19	154,9	(37 – 420)	94,74
PUMc_n	19	66,21	(40 – 97)	16,06
AREA_n	19	81,38	(26 – 120)	24,53
Micció_n	19	106,31	(0-315)	93,53
VT_n	19	263,04	(40 – 646)	166,97
Mp_n	19	32,79	(0 – 60)	23,82
N	19			

**Taula 15.** Resultats mitjos, intervals mínims i màxims i Desviació Estàndard (DE) de les variables principals VR\_n (Volum residual), PUMc\_n (Pressió uretral màxima de tancament), Àrea, Micció, VT\_n (Volum total) i Mp\_n (percentatge de micció) durant el temps mig de seguiment de l'estudi (546 dies).

Per analitzar l'efecte resposta a la toxina durant el temps de seguiment, hem calculat les diferències per a les mitges de les variables principals obtingudes entre la visita inicial (V0) i els valors mitjos obtinguts per a cada una d'elles durant el temps de seguiment (Vn). També hem calculat el percentatge de pacients que presenta amb resposta favorable per a cada una de les variables principals. Així, VR\_n0P és el percentatge de pacients que presenten una disminució del volum residual (VR) en la visita de seguiment mitja (Vn) respecte a la inicial (V0); Micció\_n0P és el percentatge de pacients que presenta un augment de micció en la Vn, PUMc\_n0 és el percentatge de pacients que els hi ha disminuït la pressió uretral màxima de tancament en la Vn, Area\_n0P és el percentatge de pacients que, en aquest cas, els hi ha augmentat l'àrea de continència en la Vn, Mp\_n0D és l'augment en el percentatge de micció que han aconseguit els pacients en la Vn després de rebre una mitja de 2,7

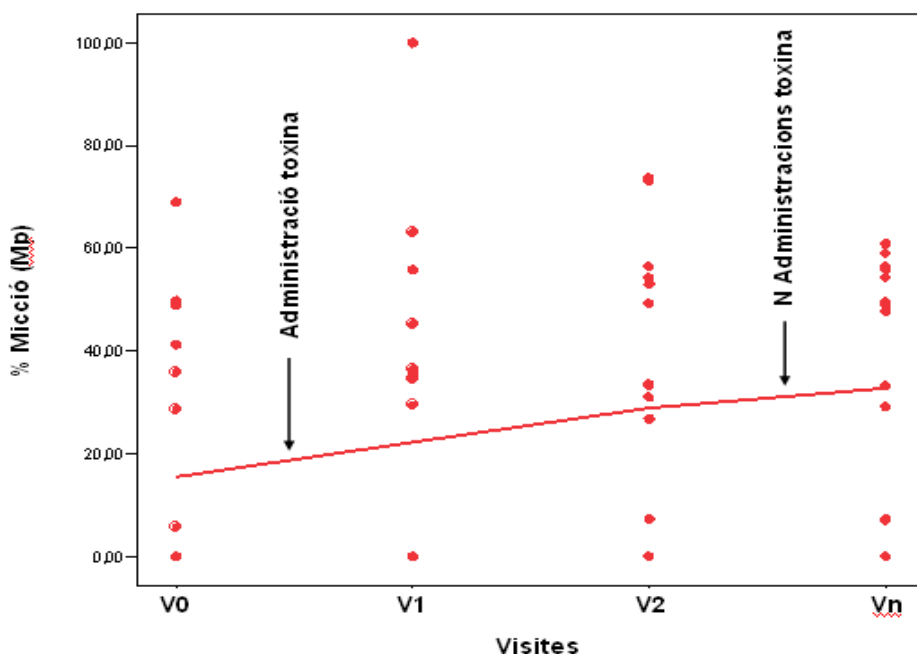
infiltracions cada pacient , realitzant-se com a terme mig una infiltració cada 177 dies.

Els resultats obtinguts han estat: el 74% dels pacients ha presentat una disminució de 59,3 ml en el volum residual (VR\_n0) durant el temps de seguiment de l'estudi de manera estadísticament significativa, la micció havia augmentat una mitja de 52 ml en el 61% dels pacients que se'ls havia administrat la toxina durant el temps de seguiment mig de l'estudi, també de manera significativa, el percentatge de micció (Mp\_n0D) aconseguit pel pacient respecte del volum total durant el temps de seguiment de l'estudi havia augmentat el 17,2% de manera estadísticament significativa. En els canvis enregistrats per les variables de pressió uretral màxima de tancament (PUMc\_n0) i l'àrea de continència (Area\_n0) no s'observaven diferències significatives durant el seguiment de l'estudi (taula 16).

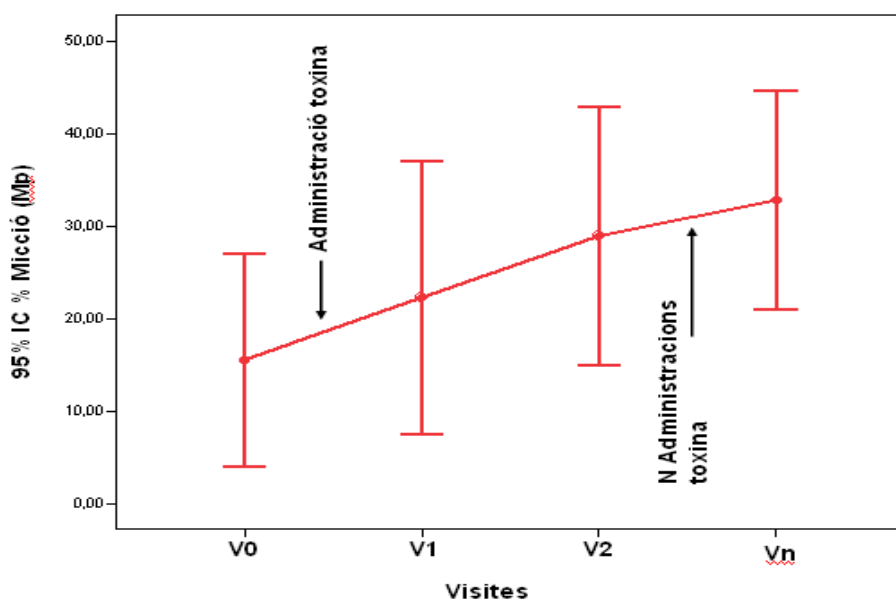
	N	Mitja	DE	EEM	VP	95% IC
<b>VR_n0</b>	19	-59,3	111,57	25,59	<b>0,032</b>	(-113,07; -5,53)
<b>VR_n0P</b>	19	0,74	0,45	0,11	<b>0,001</b>	(0,49; 0,95)
<b>Micció_n0</b>	19	52,53	85,19	20,08	<b>0,018</b>	(10,16; 94,9)
<b>Micció_n0P</b>	19	0,61	0,50	0,11	<b>0,001</b>	(0,36; 0,86)
<b>PUMc_n0</b>	19	-3,05	15,98	3,77	NS	(-11,0; 4,89)
<b>PUMc_n0P</b>	19	0,61	0,50	0,12	<b>0,001</b>	(0,36; 0,86)
<b>Area_n0</b>	19	6,16	48,22	11,36	NS	(-17,8; 30,14)
<b>Area_n0P</b>	19	0,44	0,51	0,12	<b>0,002</b>	(0,19; 0,69)
<b>Mp_n0D</b>	19	17,2	25,4	6,0	<b>0,011</b>	(4,59; 29,92)

**Taula 16.** Medició de l'efecte mantingut de la toxina durant el seguiment de l'estudi (Vn). DE (Desviació Estàndard); EEM (Error Estàndard de la Mitja); VP (Valor p); 95%IC (95% Interval de Confiança per la diferència); NS (No significatiu); VR (Volum Residual); PUMc (Pressió Uretral Màxima de tancament); Mp\_n0D (Percentatge de micció aconseguit respecte del volum total en el temps mig de seguiment de l'estudi respecte a la V0).

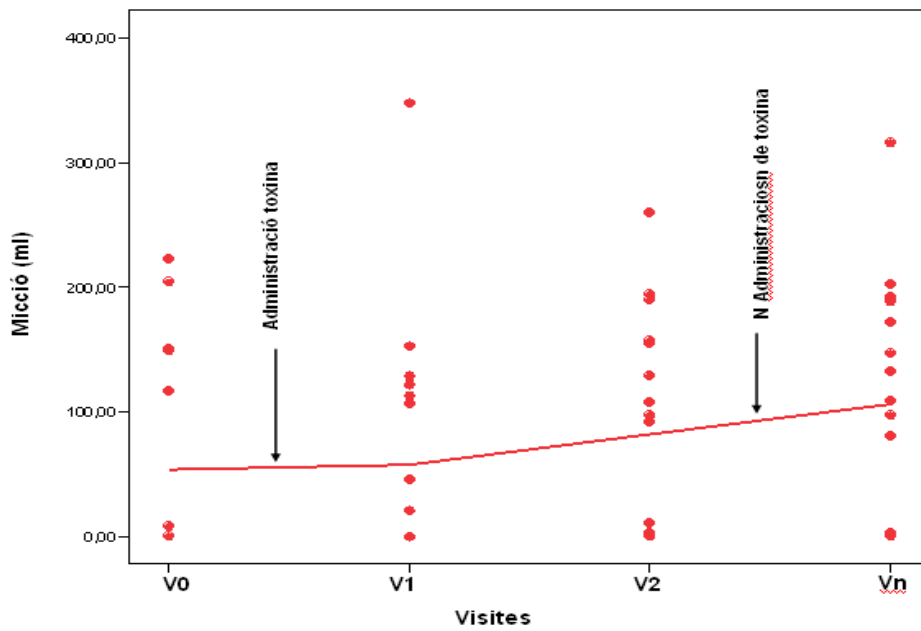




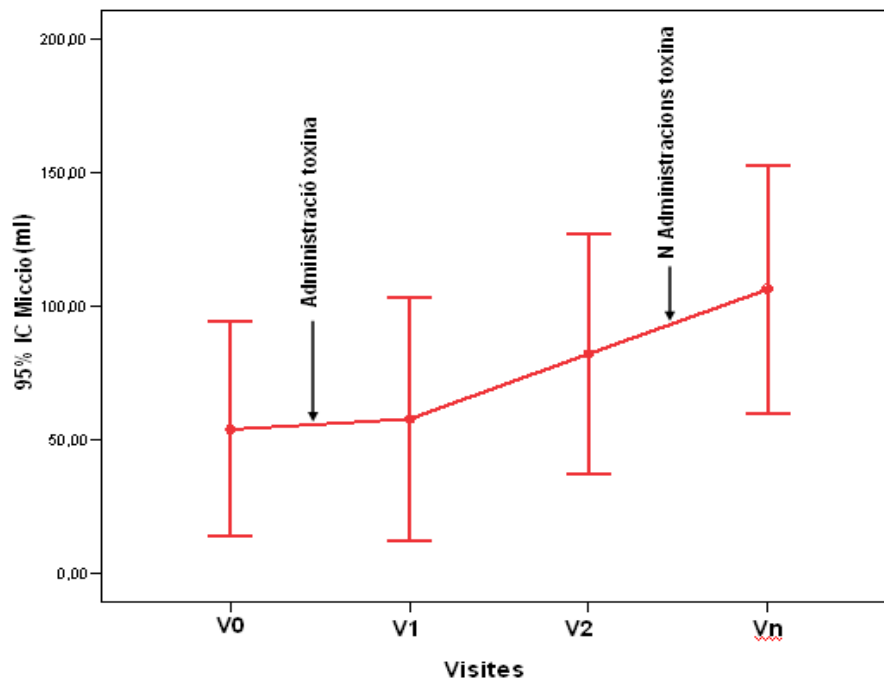
**Gràfic 7.** Percentatge de micció (Mp) respecte al volum total registrada en els pacients, prèviament (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració), a la V2 (10 setmanes post-infiltració) i durant tot el seguiment de l'estudi (Vn) després de realitzar n infiltracions.



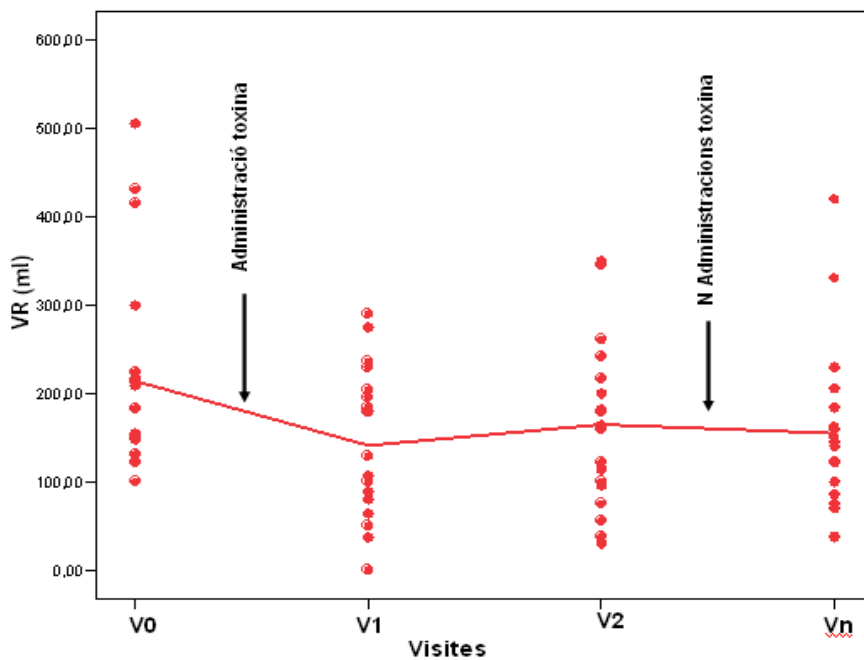
**Gràfic 8.** Valors de la mitjana i IC al 95% del percentatge de micció (Mp) respecte al volum total, registrat per la població prèviament (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració), a la V2 (10 setmanes post-infiltració) i durant tot el seguiment de l'estudi (Vn) després de realitzar n infiltracions.



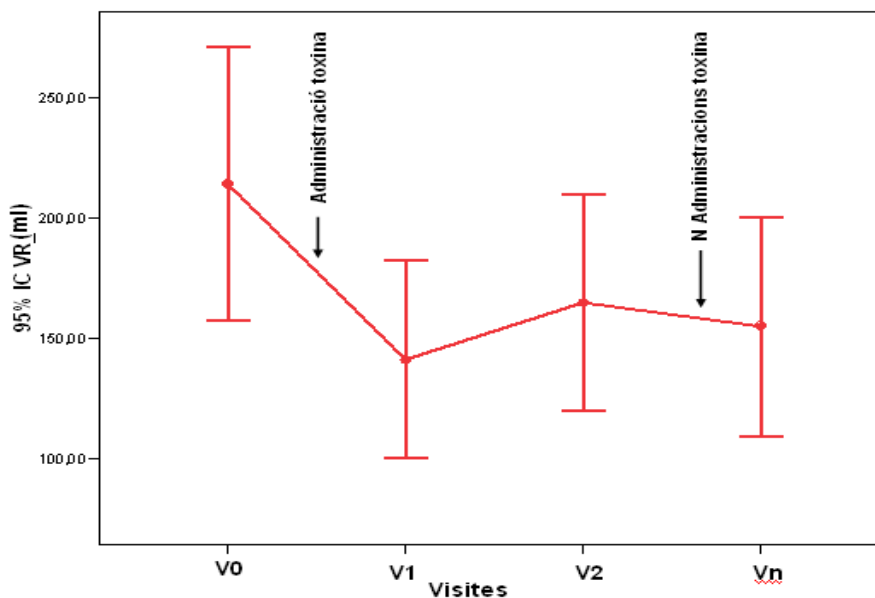
**Gràfic 9.** Micció aconseguida pels individus de la mostra en situació basal (V0) i després de realitzar la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració), a la V2 (10 setmanes post-infiltració) i durant tot el seguiment de l'estudi (Vn) després de realitzar n infiltracions.



**Gràfic 10.** Mitjana i IC al 95% de la micció aconseguida per la població en la visita basal (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració), a la V2 (10 setmanes post-infiltració) i durant tot el seguiment de l'estudi (Vn) després de realitzar n infiltracions.



**Gràfic 11.** Volum residual que presenten els individus en al visita basal (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració) i a la V2 (10 setmanes post-infiltració) i durant tot el seguiment de l'estudi (Vn) després de realitzar n infiltracions.



**Gràfic 12.** Mitjana i IC al 95% enregistrat en la població en al visita basal (V0) i després de la infiltració amb toxina, a la V1 (15 dies post-infiltració), a la V2 (10 setmanes post-infiltració) i durant tot el seguiment de l'estudi (Vn) després de realitzar n infiltracions.

Varem analitzar una variable nova, percentatge de la disminució del VR que presentaven els pacients (%VR). Es va calcular quin percentatge de pacients responien en funció de la disminució del percentatge de volum residual (VR) que presentaven durant la fase aguda de resposta a la toxina (V1-V0) i durant el temps de seguiment mig de l'estudi (Vn-V0). La variable: %VR\_10 és el quocient entre la diferència de VR inicial (VR\_0) i el VR 15 dies (V1) post administració toxina (VR\_1), dividit pel VR\_0.

(%VR\_10:  $VR_1 - VR_0 / VR_0$ ) i (%VR\_n0:  $VR_n - VR_0 / VR_0$ ).

Així varem definir els pacients en tres categories en funció de la resposta objectivada amb la infiltració amb toxina. 1. Resposta excel·lent aquells amb una reducció del VR major o igual al 25%, 2. Bona resposta aquells que presentaven una reducció del VR menor al 25% i 3. No responedors aquells que no presentaven reduccions del VR després de la infiltració amb toxina. Els resultats enregistrats en l'efecte resposta a la toxina en la fase aguda (V1-V0) post administració primera dosi de toxina, van ser una reducció mitja del 17,6% del VR, amb un 53,1% dels pacients amb excel·lent resposta (Disminució  $\geq$  25% VR), 16,3% amb bona resposta (Disminució  $<$  25% VR) i el 30,6% sense resposta. Els resultats en la fase de manteniment (Vn) van ser una reducció mitja del 21,8% del VR, amb un amb un 57,9% dels pacients amb excel·lent resposta (Disminució  $\geq$  25% VR), 15,8% amb bona resposta (Disminució  $<$  25% VR) i el 26,3% sense resposta. (Taula 17).

	N	Mitja	DE	Categories Resposta	
%VR_10	48	-17,63	51,43	>=25%	53,1
				<25%	16,3
				NR	30,6
%VR_n0	19	-21,85	40,53	>=25%	57,9
				<25%	15,8
				NR	26,3

**Taula 17.** Percentatge de la disminució del volum residual en la fase aguda (%VR\_10) i fase manteniment (%VR\_n0) classificat en 3 categories en funció del grau de resposta obtingut amb la toxina. DE: Desviació Estàndard, NR: No resposta

## 7.5. ANÀLISI DEL PERFIL DE PACIENTS RESPONEDORS A LA TOXINA

Per analitzar si hi havia alguns paràmetres clínics que poguessin predir el perfil de pacients que tindrien una resposta amb la toxina botulínica administrada a l'esfínter, varem estudiar els paràmetres: 1.Nivell de lesió medul·lar (tetraplegia, paraplegia, conus medul·lar i cua de cavall); 2.Tipus de lesió medul·lar segons la classificació ASIA (American Spinal Injury Association) (11), en funció si la lesió medul·lar era completa (ASIA A) o incompleta (ASIA B,C,D); 3.Resultats obtinguts en la Cistouretrografia miccional seriada (CUMS) realitzada a l'inici de l'estudi; 4.Resultats obtinguts en la Urodinàmica realitzada inicialment, també previ a l'administració de toxina, en la fase de selecció de pacients.

No varem trobar relació entre aquestes 4 variables clíniques inicials i la resposta final a l'administració de toxina. No es pot predir el resultat o

pronòstic de la toxina botulínica en funció del nivell de lesió medul·lar, del grau de lesió medul·lar ASIA, resultats obtinguts en la CUMS (normal; bufeta trabeculada; compromís a nivell de l'esfínter; compromís a nivell coll vesical; reflux Vèsico-ureteral; bufeta trabeculada amb compromís de l'esfínter; bufeta trabeculada amb reflux vèsico-ureteral), o en la urodinàmica (alteració buidat de causa esfínteriana amb detrussor areflèxic; alteració de buidat causa esfínteriana amb detrussor normal; disinèrgia vèsico-esfínteriana tipus 3 de Blaivas (29)). No varem trobar cap tendència per a les diferents categories.

També varem analitzar les variables principals inicials: Volum Residual (VR), pressió uretral màxima de tancament (PUMc), Àrea de Continència (A), Micció realitzada (M), Volum total (VT) i Percentatge de micció respecte del volum total (Mp) que presentaven tots els pacients definint-los en les tres categories definides prèviament: 1. Resposta excel·lent aquells amb una reducció del VR major o igual al 25%, 2. Bona resposta aquells que presentaven una reducció del VR menor al 25% i 3. No responedors aquells que no presentaven reduccions del VR després de la infiltració amb toxina.

Es va objectivar una tendència a tenir millor resposta amb la toxina aquells pacients que inicialment estaven en pitjors condicions, és a dir, els que tenien uns volums residuals (VR) i volums totals (VT) inicials més elevats i els que presentaven un percentatge de micció menor (Mp) inicialment, eren més sensibles als canvis després de l'administració de la toxina. També els que tenien un àrea de continència major (A) sembla que responien millor a la toxina (taula 18).

Podem dir, per tant, que no hi ha criteris d'exclusió utilitzant aquestes variables, però sí hi ha condició resposta. Per tant, val la pena administrar

inicialment la toxina botulínica als pacients que són candidats, i decidir si continuen posteriorment el tractament en funció de la resposta que presentin.

		N	Mitja	Interval (Mínim – Màxim)	Desviació Estandard (DE)
<b>VR_0(ml)</b>	<b>&gt;=25%</b>	11	249,6	(100-506)	142,9
	<b>&lt;25%</b>	3	170,0	(150-209)	33,8
	<b>NR</b>	5	162,8	(100-224)	54,6
	<b>Total</b>	19	214,2	(100-506)	118,2
<b>PUMc_0(cmH2O)</b>	<b>&gt;=25%</b>	10	71,3	(46-105)	19,3
	<b>&lt;25%</b>	4	61,0	(49-76)	13,7
	<b>NR</b>	5	67,6	(35-91)	21,3
	<b>Total</b>	19	68,5	(35-105)	18,5
<b>ÀREA_0(cm2)</b>	<b>&gt;=25%</b>	10	82,3	(24-184)	49,4
	<b>&lt;25%</b>	4	66,3	(29-133)	57,9
	<b>NR</b>	5	66,4	(34-105)	30,8
	<b>Total</b>	19	75,2	(24-184)	44,4
<b>Micció_0(ml)</b>	<b>&gt;=25%</b>	10	43,5	(0-223)	89,7
	<b>&lt;25%</b>	4	88,6	(0-149)	78,4
	<b>NR</b>	5	53,4	(0-150)	74,0
	<b>Total</b>	19	53,7	(0-223)	80,9
<b>VT_0(ml)</b>	<b>&gt;=25%</b>	10	299,8	(100-710)	183,2
	<b>&lt;25%</b>	4	258,6	(151-326)	91,2
	<b>NR</b>	5	216,2	(100-363)	99,2
	<b>Total</b>	19	169,7	(100-710)	150,1
<b>Mp_0(%)</b>	<b>&gt;=25%</b>	10	10,3	(0-69)	22,4
	<b>&lt;25%</b>	4	28,6	(0-49)	25,7
	<b>NR</b>	5	18,1	(0-48)	24,8
	<b>Total</b>	19	15,5	(0-69)	23,2

**Taula 18.**Valors en la visita inicial dels paràmetres avaluats. VR\_0 (volum residual inicial); PUMc\_0 (pressió uretral màxima de tancament inicial); Area\_0 (Àrea de continència inicial); VT\_0 (volum total inicial. VT=VR+M); Mp\_0 (percentatge de micció inicial respecte del volum total.  $Mp_0 = M * 100 / VT$ ) en funció de cada una de les categories descrites. NR: No Resposta

## **7.6. COMPARACIÓ DE RESULTATS CLÍNICS ENTRE LA TOXINA BOTULÍNICA APLICADA A L'ESFÍNTER EXTERN I LA CIRURGIA ENDOSCÒPICA DESOBSTRUCTIVA**

Per comparar els efectes de la toxina botulínica administrada a l'esfínter uretral extern amb la tècnica convencional actual per solucionar els problemes de disfunció de buidat vesical de causa esfinteriana en pacients amb lesions medul·lars, que és la cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED), hem agafat una mostra de 9 pacients que se'ls hi havia realitzat una CED al nostre hospital, sempre pel mateix uròleg, i amb al mateixa tècnica quirúrgica: cirurgia endoscòpica desobstructiva sobre l'esfínter llis i estriat amb nansa de Collins a nivell de les 12h amb bisturí elèctric.

La mostra que representa el grup de la CED presentava una mitja d'edat de 41,7 anys (64-34), un temps mig d'evol·lució de la lesió medul·lar de 15,8 anys (20-13), el 55% havia assolit el nivell de graduat escolar, cap pacient era laboralment actiu, la causa de la lesió medul·lar havia estat un accident laboral en el 45% dels casos, el 65% presentaven una paraplegia i el 35% una tetraplegia amb un grau lesional A (complertes), segons la classificació ASIA. El mètode d'evacuació urinària era el col·lector permanent (CP) exclusivament (45%) i el CP acompanyat de la realització d'un cateterisme intermitent menys d'un cop al dia (55%). En quant als resultats obtinguts amb la CUMS, el 55% no presentaven alteracions i el 45% presentaven un compromís a nivell de l'esfínter uretral extern. Amb la urodinàmica el 75% presentaven una disinèrgia vèsico-esfinteriana classe III segons classificació de Blaivas (29). Totes



aquestes variables clíniques i socio-demogràfiques eren superposables i perfectament comparatives per la sèrie de 19 pacients que se'ls hi havia realitzat la infiltració amb toxina.

Els valors basals (V0) mitjos de les variables principals analitzades: VR, PUMc, Àrea i Micció, analitzades pels grups de cirurgia (CED) i els grups amb l'administració de toxina van ser també molt similars (taula 19):

Grup		VR_0	PUMc_0	AREA_0	Micció_0	VT_0	Mp_0
<b>CED</b> (n:9)	Mitja	228,11	60,89	69,75	87,0	315,1	21,55
	DE.	140,42	30,29	25,43	109,64	205,19	28,27
<b>Toxina</b> (n:19)	Mitja	214,21	68,55	75,22	53,78	269,72	15,52
	DE	118,2	18,46	44,45	80,96	150,1	23,21
Total (n:28)	Mitja	218,68	66,00	73,54	64,85	292,41	18,53
	DE	123,29	22,78	39,13	90,77	177,64	25,74

**Taula 19.** Taula on es representen els valors mitjos de les variables principals en els dos grups a comparar: Toxina i cirurgia (CED) en la situació inicial basal (Visita 0). VR\_0: Volum residual basal; PUMc\_0: Pressió uretral tancament màxima basal; Àrea de continència basal (Area\_0); Micció aconseguida després de realitzar estimulació suprapúbica situació basal (Micció\_0); VT\_0 (volum total basal); Mp\_0 (percentatge de micció respecte del volum total aconseguït en situació basal); DE (Desviació Estàndard)

Varem analitzar la resposta al tractament amb les variables principals analitzades després de la intervenció (V1) respecte a la situació basal: (VR\_10, Micció\_\_10, PUMc\_10, Area\_10), en els dos grups a comparar (CED i Toxina) i la proporció de pacients que tenia una resposta favorable (VR\_10P, Micció\_10P, PUMc\_10P, Area\_10P).

Els resultats obtinguts foren una discreta tendència a la disminució del VR en el grup toxina, sense diferències significatives: el 79% dels pacients que rebien administracions amb toxina obtenien una disminució del VR, amb un valor mig de 73 ml després de la primera administració,

davant d'una disminució mitja de 78 ml en el 67% dels pacients intervinguts de CED.

A l'analitzar la micció aconseguida, no s'observaren pràcticament diferències entre els dos grups: El 28% de les administracions realitzades amb toxina aconseguia augmentar el volum miccionat 3,9 ml respecte a no augmentar en el grup CED.

En canvi, la pressió uretral màxima de tancament (PUMc) disminuïa més en el grup quirúrgic (CED): el 67% dels pacients que se'ls hi havia realitzat una CED disminuïa el PUMc 18 cmH<sub>2</sub>O, respecte al grup amb toxina, que disminuïa 9 cmH<sub>2</sub>O en el 53% de les administracions realitzades (Taula 20).

	Grup	N	Mitja	DE.
VR_10	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>-78,66</b>	<b>87,6</b>
	Toxina	19	-73,10	107,93
VR_10P	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>0,66</b>	<b>0,50</b>
	Toxina	19	0,79	0,42
micció_10	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>-4,0</b>	<b>92,89</b>
	Toxina	19	3,94	78,34
micció_10P	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>0,25</b>	<b>0,46</b>
	Toxina	19	0,28	0,46
PUMc_10	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>-18,33</b>	<b>32,75</b>
	Toxina	19	-6,89	18,35
PUMc_10P	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>0,67</b>	<b>0,50</b>
	Toxina	19	0,53	0,52
area_10	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>28,0</b>	<b>83,92</b>
	Toxina	19	-8,72	47,27
area_10P	<b>CED</b>	<b>9</b>	<b>0,50</b>	<b>0,53</b>
	Toxina	19	0,67	0,48

**Taula 20.** Valors mitjos de les variables principals analitzades en els grups de toxina i cirurgia (CED) després de la primera administració de toxina o bé després de la

intervenció quirúrgica (CED). DE (Desviació Estàndard); VR: Volum residual; PUMc: Pressió uretral màxima de tancament.

Quan varem analitzar la variable principal: percentatge de micció aconseguit respecte del volum total (Mp) ( $Mp: M \cdot 100 / VT + VR$ ) després de la intervenció respecte als valors basals ( $Mp_{10}: Mp_1 - Mp_0$ ), variable introduïda per nosaltres i amb gran traducció clínica, trobàvem que aquesta augmentava més en el grup que rebia la toxina que en el grup quirúrgic: Augment del 6,7% de la micció en el grup toxina després de la primera administració respecte 1,1% en el grup quirúrgic després de la intervenció quirúrgica ( $Mp_{01}$ ).

A l'analitzar una següent variable, percentatge del percentatge de la micció després de la intervenció respecte del volum basal: **(1,14/21,5%: 5,3% CED) i (6,7/15,5%: 43,2% Toxina)**, observàvem encara una milloria més marcada en quant a l'increment del percentatge de micció aconseguida pel grup toxina (43,2%) respecte al grup cirurgia (5,3%).

	Grup	N	Mitja	DE.
Mp_10	CED	9	1,14	27,58
	Toxina	19	6,74	30,74

**Taula 21.** Resultats per la variable percentatge de micció aconseguit respecte del volum total ( $Mp_{10}$ ) després de la primera administració amb toxina i de la cirurgia respecte a la situació basal, en el grup quirúrgic (CED) i grup toxina.

Les tendències trobades varen ser una disminució del VR i augment de percentatge de micció total (Mp) en el grup de la toxina. En el grup de la CED es va observar una disminució de la PUMc.

Es va realitzar una estimació de les despeses directes i indirectes immediates que es deriven de les dues actuacions:

Les **despeses directes** de les dues intervencions són:

En la cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED) hem de comptabilitzar:

- Preoperatori: analítica, electrocardiograma, placa de tòrax.
- Estància hospitalària de 4 o 5 dies.
- Temps mig de quiròfan d'una hora.
- Necessitat d'un anestesista.
- Material de consum a quiròfan i hospitalització: antibiòtics, transfusions...
- Necessitat d'un uròleg especialitzat.
- Bisturí elèctric

En la infiltració de toxina botulínica a esfínter uretral extern via transperineal hem de comptabilitzar:

- Vials de toxina botulínica
- Gabinet d'Urodinàmica durant 1 hora.
- Personal mèdic especialitzat: metge rehabilitador, uròleg...
- Electromiògraf d'agulla
- Ecògraf amb transductor anal.

Les **despeses indirectes** de les dues intervencions són:

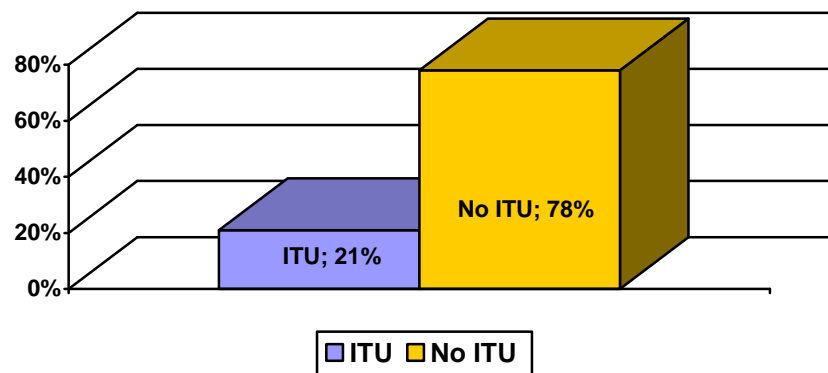
- En el cas de la utilització de toxina per tractar la disfunció de buidat de causa esfinteriana, ens podem acostar nosaltres al

pacient, és a dir es pot realitzar en hospitals comarcals i així no fer traslladar als pacients a centres especialitzats.

Les despeses directes i indirectes podem observar, que en general, són superiors per al grup de la CED.

## 7.7. RESULTATS VARIABLES SECUNDÀRIES

- El 21% dels pacients va presentar infeccions del tracte urinari (ITU) durant el temps de seguiment (Gràfic 7).

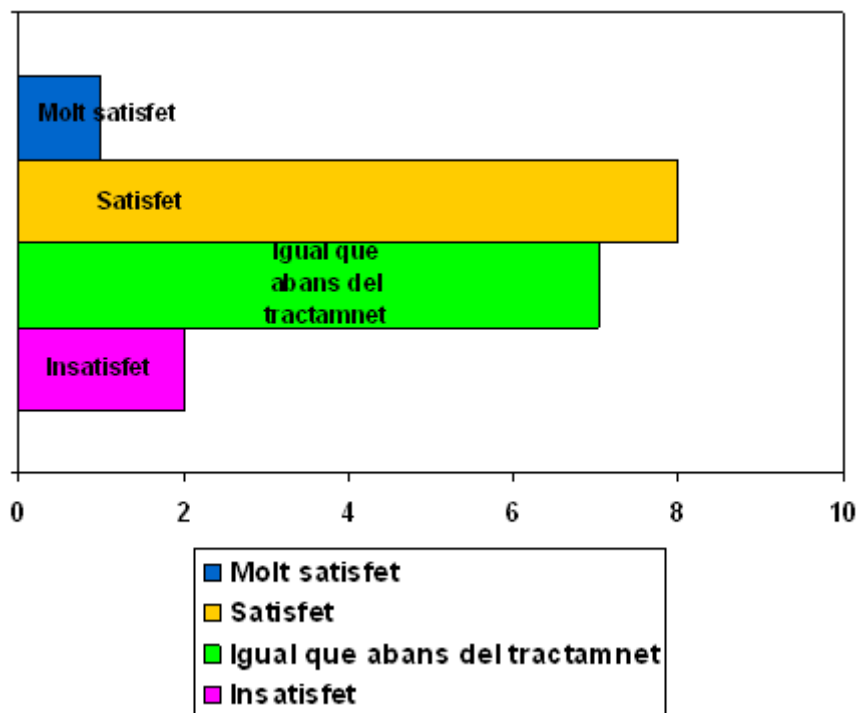


**Gràfic 7.** Percentatge pacients que varen presentar o no infeccions tracte urinari (ITU) durant el tractament amb toxina

- La puntuació amb l'escala utilitzada per valorar canvis en l'espasticitat del pacient després del tractament amb toxina: 1. Pitjor; 2. Igual que abans del tractament; 3. Millor; 4. Disminució de la

medicació per l'espasticitat. **La puntuació global va ser : 2 (igual que abans del tractament).**

- El grau de satisfacció del pacient amb el tractament rebut amb toxina botulínica valorat mitjançant una escala resposta tipus Likert dividida en: 1. Insatisfet; 2. Igual que abans del tractament; 3.Satisfet; 4. Molt satisfet. La resposta final global va ser una puntuació de: **2,7** (pràcticament satisfet) (Gràfic 8).

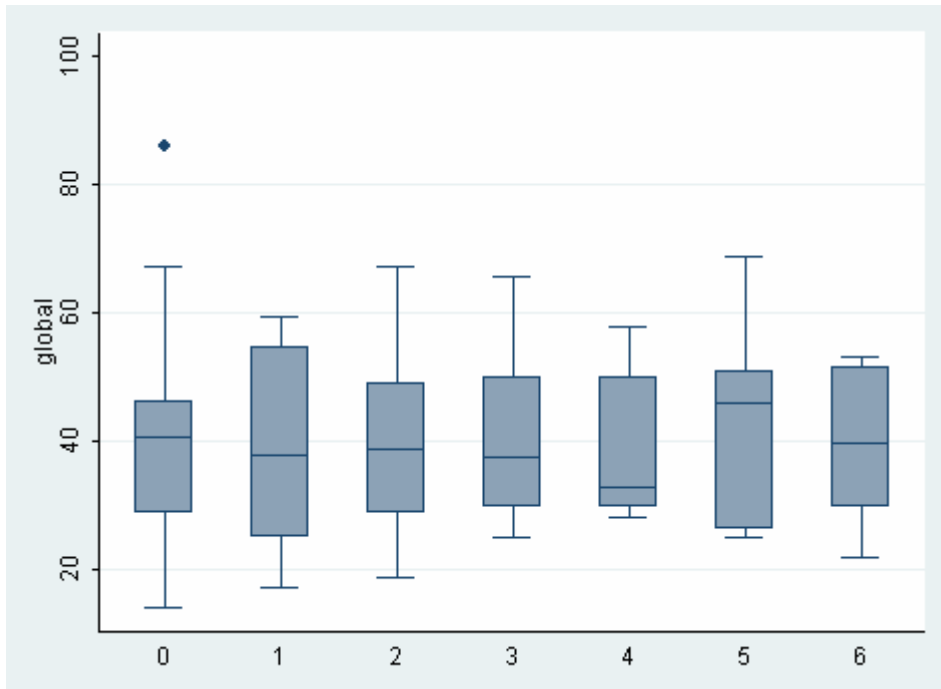


**Gràfic 8.** Graó de satisfacció del pacient amb el tractament rebut amb toxina botulínica.

- Els resultats obtinguts en la puntuació per valorar la disfunció erèctil amb el Qüestionari Internacional Index of Erectil Function (IIEF-5 items) han estat una valoració inicial mitja de 11,4 (disfunció moderada) i després del tractament rebut amb toxina durant el temps de seguiment, la puntuació mitja va ser

de 11,8 (disfunció moderada). Per tant, podem concloure que la infiltració amb toxina durant tot el temps de seguiment no ha provocat una disfunció més severa que la que presentaven ja inicialment secundària a la seva lesió medul·lar.

- Els resultats obtinguts en l'escala de qualitat de vida per la incontinència urinària King's Health Questionnaire han estat: una puntuació global inicial mitja de 41,68 (DE 17,18) punts i després del tractament amb toxina en la fase aguda, a la visita de control V2 (10 setmanes post-tractament): 38,59 (DE 15,11). La puntuació obtinguda pels pacients que arribaren a la visita V6, fase de manteniment, va ser de 39,3 (DE 12,9). Les dimensions que van presentar puntuacions més baixes i per tant, millor CV, durant el temps de seguiment varen ser la de "Percepció de la salut general", les "Emocions", i la de "l'Impacte de la Incontinència Urinària", sense obtenir resultats estadísticament significatius



**Gràfic 9.** Puntuació global del King's en les visites de control.

- Els resultats obtinguts en el qüestionari en el que d'una sèrie de 9 possibles problemes secundaris a la seva lesió medul·lar, el pacient havia d'ordenar de l'1 (més impacte) a 9 (menys impacte): els problemes urinaris passen d'estar a la posició 2 i 3 en la visita prèvia a la infiltració amb toxina (V0) a la posició 4 durant la fase de manteniment de la toxina.





## **8. DISCUSSIÓ**

En els pacients amb lesió medul·lar, si millorem el buidat vesical, reduïm les infeccions urinàries de repetició, el residu postmiccional i les pressions de buidat intravesicals. De manera que preservem el tracte urinari superior, reduint la hidronefrosi o el reflux vèsico-ureteral i així prevenim el deteriorament progressiu del tracte urinari superior.

Els tractaments que hi ha actualment per millorar el buidat vesical de causa esfinteriana, com són els tractaments farmacològics, la realització de cateterismes intermitents, la cirurgia, les pròtesis endouretrals, entre d'altres, tenen les seves limitacions.

Actualment l'ús de toxina botulínica a nivell del propi esfínter sembla obrir nous horitzons. Els estudis que hi ha al respecte, segons una revisió feta per Smith et al (199) de nou articles publicats fins al 2004 on tracten la disinèrgia vèsico-esfinteriana amb toxina a l'esfínter, hi ha una

limitació dels resultats obtinguts per diferents qüestions: El número de pacients va des d'un cas clínic amb un pacient pediàtric amb espina bífida a un estudi prospectiu amb 29 pacients publicat per Kuo (142). Una altra revisió feta per Sahai et al (154) de 16 articles que apliquen toxina botulínica a l'esfínter extern defineix diferents tipus de patologia/comportament urològic (9 estudis realitzats amb pacients amb lesions medul·lars amb disinèrgia vèsico-esfinteriana, 3 amb disfunció de buidat vesical, un amb disinèrgia vèsico-esfinteriana no neurològica, un amb retenció urinària crònica en 6 dones, un amb obstrucció funcional uretral i un altre estudi amb un pacient amb espina bífida i disinèrgia vèsico-esfinteriana). Això reflecteix que els treballs revisats associen grups no homogenis en quant a la patologia de base, i donat que les lesions neurològiques tenen comportaments peculiars, cal dir, que s'haurien d'homogeneïtzar més els grups mostrals. En el nostre estudi la mostra de pacients ha estat amb pacients sexe masculí amb lesió medul·lar adquirida com a causa de la seva disfunció de buidat, que s'ha dividit en una disinèrgia vèsico-esfinteriana (Tipus 3 de Blaivas (29)) en el 68,4% dels pacients i alteració buidat de causa esfínter uretral extern amb detrussor areflèxic en el 31,6% segons la urodinàmica realitzada inicialment.

La tècnica d'infiltració de toxina en el nostre estudi ha estat de 100 U Botox® diluïdes en 1 ml solució salina 0,9% i injectem 0,5 ml a cada costat de l'esfínter uretral extern (111;222), a les posicions 3 i 9 horàries via transperineal amb control electromiogràfic i ecogràfic amb transductor transrectal

La literatura recull diferents volums de dilució en funció si l'aplicació és transuretral (la més familiar pels uròlegs) mitjançant cistoscòpia, dilució amb 4 ml de solució salina al 0,9% injectant 1 ml de la solució a cadascun

dels 4 punts horaris de l'esfínter uretral extern (128;168;223). D'altres estudis utilitzen la via parauretral diluint les 100 U Botox® en 1 ml solució salina 0,9% i injecten 0,5 ml a cada costat del meat uretral (111;222). En estudis que analitzen l'efecte de l'activitat muscular segons el volum de dilució de la toxina, conclouen que es maximitza l'efecte de la toxina augmentant el volum de la dilució (224). Nosaltres varem realitzar la dilució amb 1ml donat que els primers estudis parlaven de dilucions amb 1 ml i posteriorment d'altres articles han seguit obtenint bones respostes amb dilucions 1ml (205) i donat que l'esfínter extern és un múscul petit, varem pensar que 1ml estava dins dels límits definits actualment per aquesta aplicació.

La majoria d'estudis avaluen canvis en el volum residual postmiccional (VR) i en la pressió del detrussor màxima (PDM). Dels nou articles revisats per Smith et al (199), sis van observar reduccions del VR després de la infiltració amb toxina a l'esfínter uretral extern. Dos estudis realitzats a doble cec inclouen un número petit de pacients, 5 i 13 respectivament (131;196). Aquests dos estudis no coincideixen en els canvis que la toxina provoca a nivell de pressions a detrussor. De Sèze (196) no troba diferències significatives en la disminució del VR, tampoc troba diferències significatives en la PDM, en canvi si que troba diferències significatives en la disminució de la PUMc. Justifiquen l'avaluació d'aquests paràmetres i no d'altres perquè en estudis previs (59;131;168;191;195;225) s'avaluaven també la PUMc, i PDM, d'aquesta manera podien treure conclusions comparatives. En aquest estudi a doble cec, ells realitzen una sola infiltració a nivell de l'esfínter

uretral extern diluïda en 4 ml de solució salina. Schurch et al (195) realitzen estudi urodinàmic en els 24 pacients que infiltren toxina a l' esfínter extern i no documenten canvis en el VR o en la PDM. Gallien et al (225) al 1998 realitzen un estudi en el que agafen com a variables resposta del tractament amb toxina a esfínter, la pressió uretral de tancament màxima (PUMc), la capacitat del detrussor, la PDM i el VR. Troben diferències significatives en la PDM i en la capacitat del detrussor, no a nivell del VR ni de la PUMc. En el nostre estudi, en canvi, si que hem trobat diferències significatives en el VR, paràmetre que tradueix clínicament que realment s'està aconseguint una milloria en el buidat vesical, però tampoc ens ha sortit significatiu el descens en la PUMc, igual que Petit et al (59), que tampoc troben diferències en la disminució de la PUMc. Schurch (226) postula les hipòtesis que aquesta falta de resposta en la variable de PUMc pot ser deguda a que el perfil uretral medeix pressions estàtiques en aquests casos, mentre que la disinèrgia vèsico-esfínteriana és un fenomen dinàmic o bé perquè els diferents components de la musculatura estriada de l' esfínter extern són influenciables per les diferents rutes d'aplicació. D'altres autors com Schurch et al (195), Dykstra et al (168) i Kuo (142) observen una disminució significativa de les PUMc. En una revisió portada a terme per Morrisroe (150) en la que tracta sobre la utilitat de la toxina botulínica en el tracte urinari inferior descriu l'estudi de Smith et al (150;156) amb 68 pacients, predominantment amb esclerosi múltiple, als que aplica toxina a l' esfínter, en unes dosis de 100 a 200 U Botox® diluïdes amb 4 ml s. fisiològic mitjançant un cistoscopi. Els resultats que obté són millores en el VR, en la capacitat vesical i en la PDM. Així com també refereix disminució de les infeccions urinàries coincidint amb una millora de l'espasticitat i la fatiga que referien els pacients. Als mateixos resultats

arriba en el seu estudi amb 110 pacients (156)als que infiltra toxina a esfínter o detrussor, sempre a quiròfan i amb pacients amb patologies diverses.

Comparant la variable resposta (%VR) a la infiltració amb toxina a l'esfínter via cistoscòpica en la mostra de 39 pacients analitzats per Kuo (142), on defineix una excel·lent resposta (Disminució  $> 0 = 25\%$  VR), bona resposta (Disminució  $< 25\%$  VR) i no resposta sinó presenten reduccions del VR, els nostres resultats són comparables amb els d'aquest estudi. Kuo publica que el 36% pacients presenten una excel·lent resposta, el 54% una bona resposta i el 10% no responen, en comparació amb la nostra sèrie on obtenim en la fase aguda un 53,1% dels pacients amb excel·lent resposta, 16,3% amb bona resposta i el 30,6% sense resposta. Els resultats en la fase de manteniment un 57,9% dels pacients amb excel·lent resposta, 15,8% amb bona resposta i el 26,3% sense resposta. Els resultats en la fase de manteniment es mantenen i fins i tot milloren, cosa que també podríem justificar per l'efecte dosi acumulativa o bé perquè els pacients que responen a l'inici de l'estudi són els que segueixen responent favorablement al llarg del temps de seguiment efectuat.

Una crítica a la majoria d'articles citats fins ara i que avaluen el VR com a mesura de resposta, és que defineixen la disminució del VR després de l'aplicació de toxina, però si no sabem el volum total d'orina, el que micciona i el que reté, i així poder calcular el percentatge de micció respecte el volum total d'orina, és difícil comprendre aquesta milloria en aquest paràmetre. Per aquest motiu nosaltres hem creat una nova variable, el percentatge de micció realitzada respecte del volum total (Mp) que creiem que ajuda a avaluar millor els efectes clínics de la toxina, ja que té en compte el volum total, així aquest paràmetre també té

en compte el volum residual: Percentatge de micció (Mp) respecte del volum total: (volum miccional \* 100/volum residual + volum miccional).

Aquesta nova variable (Mp) ha obtingut un increment significatiu amb l'administració de toxina, augmentant un 17,2% la micció en la fase de manteniment.

Nosaltres creiem que les variables VR, Mp i M són les de major traducció clínica, ja que són les que faran disminuir les complicacions urològiques derivades de la disfunció de buidat vesical, com les infeccions urinàries de repetició, el reflux vèsico-ureteral i la necessitat de realitzar cateterismes intermitents.

Nosaltres no hem trobat que la pressió uretral de tancament màxima (PUMc) sigui un bon paràmetre de mesura, tot i que estem actuant a aquest nivell amb la toxina, no objectivem disminucions estadísticament significatives en aquest paràmetre. En el nostre estudi, hem volgut comparar aquests paràmetres amb una mostra amb les mateixes característiques clíniques en els qui s'ha realitzat una cirurgia endoscòpica desobstructiva, i en aquests casos si que ha disminuït de manera significativa la PUMc, en canvi no ho fan de la mateixa manera la resta de paràmetres amb traducció clínica avaluats, com veurem més endavant.

Segons una revisió feta per Ahmed et al (227) la majoria d'estudis prenen com a variables objectives de resposta del tractament amb toxina a l'esfínter uretral extern la PUMc i el VR.

També hem volgut afegir la variable de l'àrea de continència per veure si hi havia relació amb els canvis de PUMc però no hem trobat cap correlació entre aquests dos paràmetres. No hem trobat cap estudi publicat que analitzi aquesta variable.

El treball publicat per Gallien et al (228) i Smith et al (222) defineixen la PDM com probablement el paràmetre urodinàmic més interessant a estudiar, ja que com diuen, aquest és el reflex directe de l'obstacle funcional a l'evacuació d'orina, tot i que hi ha autors que no troben disminucions en aquest paràmetre (196). Nosaltres no l'hem avaluat perquè això significaria realitzar en totes les visites de control, un estudi pressió-fluxe, endemés del perfil uretral i medicació de VR i volum miccional, cosa no factible donat que estem realitzant assistència clínica a un elevat número de pacients i no disposem de temps ni instal·lacions necessàries. Sí que hem avaluat la variable  $M_p$ , no avaluada per estudis previs i de gran traducció clínica. També hem volgut analitzar l'àrea de continència juntament amb el pic de màxima pressió uretral de tancament (PUMc), però no hi ha hagut cap tipus de correlació.

Per tant, sembla necessari definir millor quines han de ser les variables de mesura objectives, ja que sembla que no hi ha encara uns bons paràmetres que ens defineixin la resposta a la toxina.

La revisió feta per Smith et al (222) també afirma la importància de valorar les crisis de disreflèxia autonòmica (DA) que presenten els pacients després de la infiltració amb toxina, ja que considera que un desencadenant ben conegut de la DA és l'augment de la pressió a detrussor. Malgrat això, Schurch et al (195) no van trobar diferències en la freqüència de les crisis de DA després de les infiltracions de toxina a esfínter i van atribuir aquestes troballes al fet que l'activitat vesical roman sense canvis després de les infiltracions. Nosaltres hem realitzat una valoració dels canvis d'espasticitat dels pacients després d'infiltrar toxina, com a signe clínic relacionat amb les crisi de DA, la puntuació mitja va ser igual que abans del tractament, és a dir, sense canvis en l'espasticitat general després de les infiltracions amb toxina.



També és necessari incloure en els estudis variables de mesura subjectives, ja que hauria de ser el propi pacient, ben assessorat per personal mèdic especialitzat, qui decidís el tractament que vol realitzar. Karsenty et al (137) en la seva revisió sobre l'ús de la toxina en la disfunció tracte urinari inferior, recomanen incloure en els futurs estudis, com a variables secundàries, el qüestionari de Qualiveen per valorar l'impacte del tractament en la qualitat de vida del pacient (229). Nosaltres hem utilitzat el King's Health Questionnaire per ser un qüestionari de qualitat de vida específic per la incontinència urinària validat a l'espanyol (218) i actualment pendent de publicar la validació de la versió espanyola per pacients amb lesió medul·lar per G Romero et al. No hem trobat diferències significatives en la puntuació global ni en les diferents dimensions del King's durant la fase aguda ni la fase de seguiment de l'estudi.

Segons una escala tipus Likert de valoració subjectiva per part del pacient amb el tractament rebut, la resposta ha estat entre 2 i 3 sobre 4 (Igual que abans del tractament - satisfet), amb la qual cosa podem dir que la majoria dels pacients estan entre satisfets o sense canvis, la qual cosa també confirma que els pacients no estan descontents amb el tractament rebut.

Això també es correspon amb el qüestionari que havien de respondre els pacients, per ordre de més (1) a menys (9) importància d'un llistat de 9 possibles problemes derivats de la lesió medul·lar, en el que els problemes urinaris passen de la posició 2-3 inicialment a la posició 4 durant l'estudi. Per tant, podem dir que els problemes urinaris passen a preocupar-los menys al finalitzar l'estudi.

En la nostra sèrie estudiada hem trobat una duració mitja dels efectes de la toxina de 177 dies (5,9 mesos), congruent amb una revisió feta al 2008 (134) on la duració mitja és de 4,6 mesos, amb uns intervals segons les sèries revisades que van de 3 a 6 mesos.

Els efectes a llarg plaç de la toxina són encara desconeguts. Els efectes de la dosi acumulativa encara no s'han estudiat. Harper et al (133) realitzen la hipotètica anotació que repetides infiltracions poden conduir a una innervació patològica que condueixi a la tolerància i fins i tot, a l'exacerbació dels símptomes locals. Repetides infiltracions podrien causar fibrosi muscular. En el nostre estudi, a diferència de la hipòtesi de Harper et al, amb un seguiment màxim de 1760 dies (4,8 anys) i un número màxim de 7 infiltracions per pacient amb un temps mig entre infiltracions de 177 dies (5,9 mesos), tenim la idea presumptiva de que els pacients que responen a la toxina, a mesura que se'ls hi van repetint les infiltracions, la milloria clínica és més marcada degut a l'efecte acumulatiu, i el que hem pogut concloure amb aquest estudi és que els canvis enregistrats en la resposta de la toxina en fase aguda, la visita als 15 dies (V1) i a les 10 setmanes (V2) en les variables principals: VR, Micció i PUMc, es mantenen als obtinguts durant el temps de seguiment mig de 20 mesos (546 dies) de manera significativa. Podem concloure, per tant, que els efectes de la toxina es mantenen tan efectius en la fase de manteniment com en la fase aguda, per tant, l'efecte es manté en el temps, amb la mateixa capacitat de resposta i requerint una dosi mitja cada 177 dies (5,9 mesos). Schurch et al (205) van comparar l'efecte d'una sola infiltració (100 U Botox diluïdes en 1 ml) respecte tres infiltracions repetides mensualment en el tractament de la disfunció de buidat vesical, trobant millors efectes en aquest últim grup per l'efecte acumulatiu. Rackley et al (111) també van realitzar infiltracions de toxina

a l'esfínter amb un interval de 4 setmanes sense complicacions a curt ni llarg plaç.

Els efectes adversos després de la infiltració local a esfínter uretral extern de toxina botulínica descrits per diferents autors, van des de un quadre de debilitat generalitzada a les extremitats superiors en tres de cinc pacients infiltrats a esfínter en una sèrie publicada per Dykstra i Sidi (131), en la que van augmentar la dosi de toxina i van disminuir l'interval de les infiltracions a 1-2 setmanes. Kuo (230) en la seva sèrie de 20 presents descriu un cas de febre alta durant 2 setmanes després de la infiltració. En la nostra sèrie no hem tingut cap efecte advers d'aquest tipus i revisant la bibliografia, sembla que aquests quadres s'autolimiten entre les 2 setmanes i els 2 mesos després de la infiltració i semblen estar produïts pel pas de petites quantitats de toxina botulínica a la circulació sistèmica (231). Les recomanacions que hi ha a nivell de consens europeu, des de 2008, sobre la utilització de la toxina en el tractament de desordres del tracte urinari inferior i disfuncions del sòl pelvià afirmen que la seva utilització amb les dosis i tècniques recomanades actualment es considera totalment segura (134).

El 21% dels pacients del nostre estudi han presentat infeccions tracte urinari amb febre durant el temps de seguiment. Hem de tenir en compte que la infecció urinària en pacients amb lesió medul·lar és molt més freqüent que en la resta de la població. Segons la revisió feta per Medina Cantillo J (190) d'una mostra de pacients amb lesió medul·lar seguits durant 10 anys al nostre hospital, el 41,3% de la seva mostra total van presentar infeccions tracte urinari i disminuïa a un 37% en els pacients que se'ls hi havia realitzat una cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED), per tant, poden afirmar que el percentatge d'infeccions tracte

urinari és menor en els pacients de la nostra sèrie, respecte a qui se'ls ha infiltrat toxina botulínica.

En quant a poder obtenir bons resultats amb toxina botulínica a nivell de l'efínter extern amb pacients amb disinèrgia vèsico-esfínteriana, sembla lògic pensar que primer s'hauria de corregir la coexistència de disinèrgia de l'efínter intern (coll) i que el detrussor ha de tenir una contractilitat adequada que asseguri el buidat vesical després de corregir la disinèrgia vèsico-esfínteriana. En el nostre estudi hem volgut demostrar això, analitzant els pacients que no han respòs a la toxina botulínica en funció de la disminució del VR obtingut després de la toxina, i no hem trobat cap tipus de relació entre els paràmetres urodinàmics i de la CUMS inicial, en funció de si presentava una excel·lent resposta (disminució del VR d'un 25% o més), bona resposta (disminució de menys d'un 25% del VR) o no resposta (sense disminució del VR) segons la classificació de Kuo (142). No hem pogut predefinir els paràmetres susceptibles a predir una bona resposta amb el tractament amb toxina botulínica. Kuo (142) troba com a població amb pitjor resposta al tractament amb toxina a l'efínter pacients amb disinèrgia vèsico-esfínteriana, que són el 68% de la nostra mostra, descriu com a possibles paràmetres predictius de resposta favorable al tractament pacients majors de 50 anys degut a que el to de l'efínter és més dèbil que en pacients joves (en la nostra mostra la mitja d'edat va ser de 40 anys), així com un baix to muscular a nivell de l'efínter extern.

El problema de trobar factors predictius de bona resposta tampoc sembla que estigui resolt actualment amb el tractament convencional de les disfuncions de buidat com la CED, segons la literatura revisada (73).

Per tant, podem pensar que donat que la lesió neurològica no es comporta sempre de la mateixa manera, és difícil de predir els resultats que obtindrem aplicant diferents tractaments, més encara si són tractaments nous, dels quals no disposem de massa estudis per contrastar resultats, com és el cas de la toxina a nivell de l'esfínter.

Si comparem els resultats de la toxina amb l'esfínterotomia quirúrgica, en els que se'ls hi ha realitzat cirurgia endoscòpica desobstructiva sobre l'esfínter llis i estriat amb nansa de Collins a nivell de les 12h, segons una sèrie publicada en el nostre hospital per Medina Cantillo (190), afirma que tot i que la cirurgia és un tractament efectiu per la disinèrgia vèsico-esfínteriana, un número significatiu d'homes després del procediment quirúrgic continuen tenint pressions altes, infeccions urinàries de repetició o crisi de disreflèxia. La persistència de la hidronefrosi, reflux vèsico-ureteral, infeccions urinàries de repetició i crisi de disreflèxia representen un fracàs de l'esfínterotomia (43). La majoria d'autors no aconseguen determinar els factors preoperatoris que poden predir el fracàs de l'esfínterotomia, pel que afirmen que, inclús pacients seleccionats apropiadament, l'esfínterotomia uretral externa pot tenir un alt percentatge de fracassos amb el temps, sense que es puguin identificar les variables que poden predir l'èxit o el fracàs de la intervenció quirúrgica amb els criteris de selecció actual (46;47). Yang i Mayo (232) varen trobar que l'edat, el nivell de lesió, una esfínterotomia prèvia, i la PDM no eren variables predictives de fracàs en l'esfínterotomia

En el nostre estudi hem analitzat les característiques d'una mostra de 9 pacients amb lesió medul·lar intervinguts d'esfínterotomia quirúrgica en el nostre hospital i pel mateix uròleg, i no hem vist diferències significatives/ esperables amb dit tractament tot i ser una tècnica

d'elecció en l'actualitat. Si comparem amb les dades que hem obtingut en el nostre estudi després d'aplicar la toxina botulínica a l'esfínter podem afirmar que els resultats no tenen pràcticament diferències en les variables principals estudiades, excepte un augment més marcat del Mp i disminució del VR, tot i que no són estadísticament significatius. L'únic paràmetre favorable pel grup de la CED ha estat la disminució de la PUMc, tot i que això no s'ha vist acompanyat d'una millora en els paràmetres clínics de VR, micció i percentatge de micció respecte del volum total (Mp) aconseguit. Això podria obrir nous camps en el tema de quins són els millors paràmetres per avaluar la resposta a un tractament a nivell de l'esfínter uretral extern, doncs segons els nostres resultats, els paràmetres més utilitzats actualment no semblen ser uns bons instruments de mesura, com és el cas de la PUMc.

No hem trobat a la bibliografia revisada estudis que comparin sèries de pacients tractats amb toxina a esfínter o CED.

Si analitzem les despeses directes i indirectes d'una tècnica i una altra podem concloure que el rendiment de la toxina és superior al de la cirurgia. Hem de tenir en compte, que el temps mig dels efectes de la toxina a esfínter és entre 3-6 mesos (134), en el nostre estudi 5,9 mesos. Per tant, calen reinfiltracions periòdiques cada 5,9 mesos per mantenir els efectes terapèutics, però la cirurgia tampoc és una tècnica amb resultats definitius en el temps, així en un seguiment a 10 anys realitzat en pacients amb lesió medul·lar atesos a l'Hospital Vall d'Hebron, al 43% pacients que se'ls hi ha practicat una CED, 16% han estat reintervinguts els primers 4.6 anys de la intervenció, i d'aquests, 52% són sotmesos a una segona intervenció als 3.5 anys. Altres articles revisats també parlen de freqüències que van del 40 al 50% de pacients que requereixen ser reintervinguts després d'una CED (232;233).

Una variable que no hem analitzat i que ens donaria també idea de la milloria clínica del pacient, seria si han disminuït el nombre de cateterismes intermitents que realitzen els pacients després de rebre la infiltració amb toxina o bé després de sotmetre's a la cirurgia endoscòpica desobstructiva, tot i que això és molt difícil de valorar, ja que com hem vist, els nostres pacients rebutgen la realització de cateterismes intermitents diàriament, tot i que sigui el mètode de buidat més recomanat actualment en la bibliografia en casos de disfunció de buidat vesical de causa esfinteriana (47), per tant és un paràmetre que no hem avaluat perquè hem cregut que els resultats podrien ser confusos, ja que pacients amb residus elevats utilitzen col·lector sense realitzar cateterismes intermitents diaris, a pesar de les recomanacions mèdiques, per decisió pròpia. Les principals raons per abandonar el cateterisme intermitent són la dependència d'una tercera persona per realitzar la tècnica en determinats pacients, pacients amb lesions medul·lars incompletes que mantenen la sensibilitat uretral poden trobar-los dolorosos, cateterismes forçats en pacients amb esfínter extern tancat poden provocar falsos trajectes, dificultat de trobar lloc adaptats i en condicions higièniques per realitzar-los quan estan fora de casa.

Això és una realitat que queda reflectida en l'estudi pendent de publicar (en premsa a Actas Urologicas) per J. Sanchez et al, on els pacients portadors de col·lector permanent presenten menors puntuacions (millor qualitat de vida) que els pacients portadors de sonda vesical permanent o els que realitzen cateterismes intermitents, amb diferències estadísticament significatives en la dimensió de "limitacions en les activitats quotidianes" ( $p=0,04$ ).

Així, podem dir que el fet de realitzar un acte mèdic o quirúrgic que faciliti el buidament vesical a expenses de quedar amb una incontinència

urinària i haver de portar col·lector urinari no és motiu de rebuig per part del pacient.

En la majoria de casos, la primera causa de lesió medul·lar és l'accident de trànsit (en el nostre estudi el 53% dels casos). Són en la gran majoria pacients joves (en la nostra mostra la mitja d'edat era de 40 anys (22-56)) i desitgen conservar la seva activitat sexual. Els estudis que analitzen la impotència dels pacients després de ser sotmesos a una esfinterotomia en la posició horària de les 3 i 9 h registren una incidència del 2 al 56%, afirmant uns que no afecta a la capacitat d'erecció i afirmant d'altres que l'esfinterotomia pot causar impotència. La implantació de l'esfinterotomia en la posició horària de les 12h sembla haver reduït la incidència d'impotència, tot i que no hi ha estudis randomitzats que comparin una i altra tècnica quirúrgica. Carrion et al documenten en la seva sèrie de 60 casos un 3% d'impotència utilitzant l'esfinterotomia en posició horària de les 12h i Chancellor et al un 7% (74;234). Nosaltres no hem trobat canvis en la disfunció erèctil que presenten els pacients després de les infiltracions amb toxina botulínica mitjançant el Qüestionari per valorar la disfunció erèctil: International Index of Erectile Function (IIEF-5 items). Trobem ja inicialment una disfunció erèctil moderada (11,4) secundària a la pròpia lesió medul·lar que no es modifica després de les infiltracions amb toxina botulínica. Segons diversos autors una puntuació igual o menor a 21 indica la presència d'una disfunció erèctil amb una sensibilitat del 0,98 i una especificitat del 0,88. (215-217). Papadonikolakis (235) va publicar el cas d'un pacient afectat de paràlisi cerebral amb disfunció erèctil transitòria després d'injectar 300 U Botox a nivell ambdós tríceps surals.



Les limitacions que trobem actualment al revisar els estudis publicats referent a la toxina botulínica a nivell de l'esfínter uretral extern, són que hi ha molt pocs estudis a doble cec i controlats amb placebo, essent la majoria d'estudis prospectius o sèries de casos que inclouen un número escàs de pacients, el que limita la potència dels seus resultats. La diversitat de protocols utilitzats en quant a definir la via d'administració (transuretral o transperineal), dosis utilitzada, tipus de toxina botulínica tipus A (Botox® o Dysport®), dilució de la mateixa, règim d'administració i paràmetres objectivables per demostrar l'eficàcia fan difícil poder comparar resultats en mostres homogènies.

Patel et al (153) conclouen el seu article realitzant una sèrie de qüestions, moltes de les quals queden encara sense resposta, algunes les hem intentant respondre en el nostre estudi i n'hem formulat d'altres de noves, com la introducció de nous paràmetres per avaluar la resposta al tractament com és el Percentatge de micció (Mp) respecte del volum total, donat que els paràmetres utilitzats fins ara sembla que no actuen com a bons instruments de mesura donats els diferents resultats obtinguts a l'avaluar-los, tot i que sembla que tots els estudis consultats si troben una milloria clínica global després del tractament amb toxina botulínica. Hem realitzat una sèrie comparativa de la toxina botulínica a esfínter amb l'esfínterotomia quirúrgica i tal i com Patel afirma, falten estudis que valorin canvis en la qualitat de vida dels pacients tractats amb toxina, ja que aquesta seria la mesura amb més significació clínica de l'efecte d'aquest tractament. Nosaltres hem volgut omplir aquest buit utilitzant el qüestionari de qualitat de vida King's Health i utilitzant l'escala de 9 problemes secundaris a la lesió medul·lar i analitzar quina posició ocupen els problemes urinaris tant a l'inici com al finalitzar l'estudi, observant que

aquests passaven a una posició entre 1 o 2 punts per sota al finalitzar l'estudi respecte a l'inici.

Un punt feble del nostre estudi ha estat el baix número de pacients que hem pogut incloure, això ha estat perquè els nostres criteris d'inclusió han estat estrictes, els pacients havien de presentar residus majors de 100 ml amb el mecanisme d'evacuació urinària utilitzat habitualment, tots havien de tenir una disfunció de buidat secundària a una lesió medul·lar i havien de venir periòdicament al nostre hospital, que al ser de referència al nostre territori, assumeix a pacients que viuen a grans distàncies i això ha fet que alguns pacients renunciessin a participar o fins i tot abandonessin l'estudi.

Nosaltres creiem que els pacients tributaris de l'aplicació de toxina botulínica a l'esfínter extern serien aquells que ho escullin voluntàriament després de conèixer les tècniques terapèutiques disponibles actualment, pacients amb lesions medul·lars incompletes en fase aguda i subaguda que cursin amb disinèrgia vèsico-esfinteriana i amb unes condicions, des del punt de vista urològic, pitjor, com són: volums urinaris residuals (VR) i volums totals (VT) inicials més elevats i percentatge de micció menor (Mp) inicialment, aquest tipus de pacients eren més sensibles a respondre favorablement a l'administració de la toxina. També els que tenien un àrea de continència major (A) sembla que responien millor a la toxina. També seria indicació al toxina botulínica en pacients en que s'espera certa recuperació funcional posterior i els pacients amb esclerosi múltiple ja que l'evolució de la pròpia malaltia i el canvi en el patró funcional vèsico-esfinterià que s'observa freqüentment en aquests pacients desaconsella l'aplicació de procediments irreversibles.



## 9. CONCLUSIONS

Després de realitzar el present estudi i comparar les dades amb la bibliografia estudiada podem emetre les següents conclusions:

1. En la fase aguda després de 15 dies de l'administració de toxina (V1) s'han enregistrat canvis estadísticament significatius en: disminucions del **Volum Residual** de 79,5 ml en el 68% de les infiltracions realitzades. La **Micció** augmenta 49 ml en el 49% dels pacients. El **percentatge de micció** respecte del volum total (**Mp**) també augmenta un 14% .

Aquests canvis es mantenen durant el temps de seguiment mig de l'estudi de 20 mesos. No s'observen disminucions significatives en la pressió uretral màxima de tancament (PUMc)

2. Els resultats de la variable per classificar els pacients en funció de la resposta obtinguda a l'administració de toxina durant el temps de seguiment són: el 57,9% pacients amb resposta excel·lent, el 15,8 % amb bona resposta i el 26,3% sense resposta.
3. El perfil de pacients que tenen uns paràmetres més desfavorables inicialment en les variables principals: Volum Residual, Percentatge de micció i volum total, són els que responen millor amb la infiltració amb toxina.
4. Quan comparem els resultats clínics entre la infiltració de toxina a l'esfínter i la realització de cirurgia endoscòpica desobstructiva (CED), tècnica habitual fins a l'actualitat, amb una mostra similar per edat, nivell i tipus de lesió medul·lar, així com situació urològica prèvia, els resultats obtinguts per les variables principals estudiades (VR, Micció, PUMc, Àrea i Mp), són comparables, amb una i altra tècnica.
5. No hem objectivat efectes secundaris amb la toxina botulínica i el número d'infeccions del tracte urinari clíniques (associades a sde febril) durant el temps de seguiment de l'estudi són menors que en una mostra de pacients lesionats medul·lars sense realitzar cap tipus d'intervenció

6. No s'han observat canvis en l'espasticitat presentada pel pacient després de l'administració de toxina, ni en la qualitat de vida ni en la disfunció erèctil que ja presenten prèviament els pacients.
  
7. Els pacients, en termes generals, estan subjectivament satisfets, amb el tractament rebut amb toxina botulínica.

## **10. ANNEXES**

**Annexa 1. Questionari International Index of Erectil Function (IEF-5 items).**

1. ¿Cómo clasificaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?

Muy baja  Baja  Moderada  Alta  Muy alta

2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?

- No he tenido actividad sexual
- Nunca / casi nunca
- Pocas veces (menos de la mitad de las veces)
- A veces (Aproximadamente la mitad de las veces)
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- Casi siempre / siempre

3. Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?

- No he realizado el acto sexual
- Nunca / casi nunca
- Pocas veces (menos de la mitad de las veces)
- A veces (Aproximadamente la mitad de las veces)
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- Casi siempre / siempre

4. Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?

- No he realizado el acto sexual
- Extremadamente difícil
- Muy difícil
- Difícil
- Ligeramente difícil
- No difícil

5. Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?

- No he realizado el acto sexual
- Nunca / casi nunca
- Pocas veces (menos de la mitad de las veces)
- A veces (Aproximadamente la mitad de las veces)
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- Casi siempre / siempre

\* *Acto sexual*: se define como la penetración de la pareja.

\* *Estimulación sexual*: incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

## Annexa 2. Questionari King's Health



¿Cómo describiría su estado de salud general en la actualidad?

Por favor, marque una respuesta

Muy bueno

Bueno

Regular

Malo

Muy malo



¿Hasta qué punto piensa que sus problemas urinarios afectan a su vida?

Por favor, marque una respuesta

En absoluto

Un poco

Moderadamente

Mucho



Por favor, pase a la página siguiente

A continuación aparecen algunas actividades diarias que pueden verse afectadas por problemas urinarios. ¿Hasta qué punto le afectan sus problemas urinarios?  
 Nos gustaría que contestara a todas las preguntas. Simplemente marque con una cruz el círculo que corresponda a su caso.

**LIMITACIONES EN SUS ACTIVIDADES DIARIAS**

No, en absoluto      Un poco      Moderadamente      Mucho

¿Hasta qué punto afectan sus problemas urinarios a las tareas domésticas (ej. limpiar, hacer la compra, etc.)?                       

¿Sus problemas urinarios afectan a su trabajo o a sus actividades diarias normales fuera de casa?                       

**LIMITACIONES FÍSICAS Y SOCIALES**

No, en absoluto      Un poco      Moderadamente      Mucho

¿Sus problemas urinarios afectan a sus actividades físicas (ej. ir de paseo, correr, hacer deporte, gimnasia, etc.)?                       

¿Sus problemas urinarios afectan a su capacidad para viajar?                       

¿Sus problemas urinarios limitan su vida social?                       

¿Sus problemas urinarios limitan su capacidad de ver o visitar a los amigos?                       

**RELACIONES PERSONALES**

No procede      No, en absoluto      Un poco      Moderadamente      Mucho

¿Sus problemas urinarios afectan a su relación con su pareja?                             

¿Sus problemas urinarios afectan a su vida sexual?                             

¿Sus problemas urinarios afectan a su vida familiar?                             

*Uso interno*                          

Por favor, pase a la página siguiente

**EMOCIONES**

	No, en absoluto	Un poco	Moderadamente	Mucho
¿Sus problemas urinarios le hacen sentirse deprimido/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Sus problemas urinarios le hacen sentirse angustiado/a o nervioso/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Sus problemas urinarios le hacen sentirse mal consigo mismo/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**SUEÑO/ENERGÍA**

	Nunca	A veces	A menudo	Siempre
¿Sus problemas urinarios afectan a su sueño?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Sus problemas urinarios le hacen sentirse agotado/a o cansado/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

**¿Con qué frecuencia hace o siente alguna de estas cosas?**

	Nunca	A veces	A menudo	Siempre
¿Lleva compresas para mantenerse seco/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Tiene usted cuidado con la cantidad de líquido que bebe?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Se cambia la ropa interior cuando está mojado/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Está preocupado/a por si huele?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Se siente incómodo/a con los demás por sus problemas urinarios?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

*Uso interno*

---

**GRACIAS, AHORA COMPRUEBE QUE HA CONTESTADO A TODAS LAS PREGUNTAS.**

**Annexa 3. Consentiment informat**

**CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE**

***Ensayo Clínico para Evaluar la Seguridad de la Toxina Botulínica  
inyectada en Esfínter Uretral Externo vía Transperineal (esfinterotomía  
química) en la retención urinaria crónica secundaria a una Lesión  
Medular.***

Yo ,.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Dr/a. ....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

## 11.BIBLIOGRAFIA

1. Dietrick, RB. and Russi, S. Tabulation and Review of autopsy findings in fifty-five paraplegics. JAMA, 1958, 41-44.  
Ref Type: Journal
2. DeVivo, MJ. Causes of death for patients with spinal cord injuries. Arch Intern Med, 1989, 1761-1766.  
Ref Type: Journal
3. Frankel, H. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. Spinal Cord, 1998, 868-869.  
Ref Type: Journal
4. McKinley, WO., Jackson, AB., Cardenas DD ., and DeVivo, MJ. Long-Term medical complications after traumatic spinal cord injury: A regional model sysytems analysis. Arch. Phys. Med Rehabil., 1999, 1402-1410.  
Ref Type: Journal
5. Van Kerrbroeck, P., Koldewijn, E., Scherpenhuizen, S., and Debruyne, F. The morbidity due to lower urinary tract function in spinal cord injury patients. Paraplegia, 1993, 320-329.  
Ref Type: Journal
6. Guttmann L, Riches EW, and Whitteridge D et al. Discussion on the treatment and prognosis of traumatic paraplegia. Proc Roy Soc Med, 1947, 40: 219.  
Ref Type: Journal
7. Mazaira J, Labarta MC, Rufo J, Alcaraz MA, and Aponte A. Epidemiología de la lesión medular de 8 comunidades autónomas.1074-1993. Medula Espinal, 1997, 1: 28-57.  
Ref Type: Journal
8. Sekhon L and Fehlings M. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. Spine, 2001, 26: S2-S12.  
Ref Type: Journal
9. Kothari P, Freeman M, and Kerslake R. Injury to the spinal cord without radiological abnormality ( SCIWORA) in adults. J Bone

Joint Surg (Br), 2000, 82: 1034-1037.

Ref Type: Journal

10. Slucky A. Pathomechanics of spinal cord injury. Chapman J, editor. Spinal cord injuries. Spine State of the Art Reviews, 1999, 13: 409-417.  
Ref Type: Journal
11. Donovan W. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Cord Injury Association. 1990. 1990.  
Ref Type: Conference Proceeding
12. American Spinal Injury Association. International Standards for neurological classification of spinal cord injury. American Spinal Injury Association. 2002.  
Ref Type: Conference Proceeding
13. Samsa G, Patrick C, and Feussner J. Long-term survival of veterans with traumatic spinal cord injury. Arch Neurol, 1993, 50: 911-914.  
Ref Type: Journal
14. Rinehart M and Nawoczenski D. Respiratory Care. Spinal Cord Injury. Concepts and management approaches. Baltimore, Williams and Wilkins. 1987: 61-68.
15. Burns A, Rivas D, and Ditunno J. The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. Spine, 2009, 26: S129-S136.  
Ref Type: Journal
16. Lissenmeyer TA. Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities. Clinical practice guidelines. Consortium for spinal cord medicine. Paralyzed Veterans Association. 1-25. 2001.  
Ref Type: Conference Proceeding
17. Garber S. Pressure ulcer prevention and treatment following spinal cord injury: A clinical practice guideline for health-care professionals. Consortium for spinal cord medicine. 1-80. 2000.  
Ref Type: Conference Proceeding

18. Green D. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. Consortium for spinal cord medicine. Paralyzed Veterans of America. (Second), 1-20. 2002.  
Ref Type: Conference Proceeding
19. Goldstein B. Musculoskeletal conditions after spinal cord injury. Topics in spinal cord injury medicine. Hammond M. Phys Med Rehabil Clin North Am (11), 91-108. 2000.  
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
20. Burchiel KJ. Pain and spasticity after spinal cord injury. Spine, 2001, 26: S146-S160.  
Ref Type: Journal
21. Yablon SA. Botulinum neurotoxin intramuscular chemodenervation. Phys Med Rehabil Clin North Am(12), 833-874. 2001.  
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
22. Yoshimura, N. Neural control of the lower urinary tract. Int J Urol, 1997, 4: 111-125.  
Ref Type: Journal
23. Bradley WE and Teague C. Innervation of the vesical detrusor muscle by the ganglia of the pelvic plexus. Invest Urol, 1958, 6: 251.  
Ref Type: Journal
24. Bradley WE and Teague C. Hypogastric and pelvic nerve activity during micturition re-flex. J Urol, 1969, 102: 438.  
Ref Type: Journal
25. Bradley WE, Timm GVV, and Scott FB. Innervation of the detrusor muscle and urethra. Urol Clin North Am 1(3). 1974.  
Ref Type: Journal (Full)
26. Resel Estévez L and Moreno Sierra J. Atlas de Incontinencia Urinaria. Madrid, IM&C. 2000.
27. Montoto A, Sánchez J, Ferreiro ME, and Álvarez L. Lesión medular traumática. In Urodinámica clínica: disfunciones vesicouretrales. Madrid, 2002: 551-589.

28. Light JK, Faganel J, and Beric A. Detrusor areflexia in suprasacral spinal cord injuries. *J Urol*, 1985, 134: 295-297.  
Ref Type: Journal
29. Blaivas J, Sinha H, Zayed A, and Labib K. Detrusor external dissynergia. *J Urol*, 1981, 125: 542-544.  
Ref Type: Journal
30. Vázquez M and Salvador de la Barrera, S. Concepto, fisiopatología y clasificación de la vejiga neurógena. In *Lesión medular y vejiga neurógena, valoración y rehabilitación*. Barcelona, Ars Medica. 2005: 71-91.
31. Lapedes J. Neuromuscular vesical and ureteral dysfunction. In *Urology*. London and Philadelphia, Saunders. 1970: 1343-1379.
32. Bors E and Comarr AE. *Neurological Urology*. University Park Press , 344-345. 1971.  
Ref Type: Magazine Article
33. Hald T and Bradley WE. Classification of neuromuscular disorders. In *The urinary bladder, neurology and dynamics*. Baltimore, Williams and Wilkins. 1982.
34. Krane RJ and Siroky MB. Classification of neuroulogic disorders. In *Clinical Neuroulogy*. Boston, Little Brown. 1979: 143.
35. Wein, A. J. Classification of neurogenic voiding dysfunction. *J Urol*, 1981, 125: 605-609.  
Ref Type: Journal
36. Internacional Continente Society Standardization Comité. Fourth-report on standardization of terminology of lower urinary tract function. *Br J Urol*, 1981, 53: 333-335.  
Ref Type: Journal
37. Álvarez L and Sánchez J. Valoración diagnóstica de la vejiga neurógena. In *Lesión medular y vejiga neurógena, valoración y rehabilitación*. Barcelona, Ars Medica. 2005: 93-110.
38. Abrams, P., Cardozo L, Fall M *et al*. The standardisation of terminology en lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*,



2002, 21: 167-178.

Ref Type: Journal

39. Almuiña A, Romay R, and Filgueira MJ. Técnicas de vaciamiento vesical. In Lesión medular y vejiga neurógena, valoración y rehabilitación. Barcelona, Ars Medica. 2005: 111-125.
40. Perrouin-Verbe, B., Labat JJ, Richard I *et al.* Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia*, 1995, 33: 619-624.  
Ref Type: Journal
41. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP *et al.* Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83: 346-351.  
Ref Type: Journal
42. Larsen LD, Chamberlin DA, Khonsari F, and Ahlering TE. Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed without indwelling urinary catheters. *Urology*, 1997, 50: 418-422.  
Ref Type: Journal
43. Ord J, Lunn D, and Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J Urol*, 2003, 170: 1734-1737.  
Ref Type: Journal
44. Conejero Sugrañes J and Romero Cullerés G. Manejo del daño neurológico y factores pronósticos. *Urol Integr Invest*, 2006, 11 : 239-247.  
Ref Type: Journal
45. Lapidés J, Diokno AC, Silver SJ, and Lowe BS. Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol*, 1972, 107: 458-461.  
Ref Type: Journal
46. Jamil F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal

cord injury(SCI). Spinal Cord, 2001, 39: 355-361.

Ref Type: Journal

47. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, and Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. J Urol, 1999, 161: 1106-1109.  
Ref Type: Journal
48. MacDiarmid SA, Arnold EP, Palmer NB, and Anthony A. Management of spinal cord injured patients by indwelling suprapubic catheterization. J Urol, 1995, 492-494.  
Ref Type: Journal
49. Weld KJ and Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. J Urol, 2000, 163: 768-772.  
Ref Type: Journal
50. Bakke A, Digranes A, and Hoisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. Br J Urol, 1997, 79: 85-90.  
Ref Type: Journal
51. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, and Pathak M. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. J Spinal Cord Med, 1999, 22: 258-272.  
Ref Type: Journal
52. Fernández Rosado E, Álvarez Castelo L, Janeiro Pai JM, and Casas Agudo P. El cateterismo vesical intermitente en el paciente neurógeno. Urol Integr Invest, 2006, 11: 296-307.  
Ref Type: Journal
53. Wyndaele, J. J., Madersbacher, H., and Kovindha A. Conservative treatment of the neuropathic bladder in spinal cord injured patients. Spinal Cord, 2001, 39: 294-300.  
Ref Type: Journal
54. Gallien, P., Nicolas, B., Robineau, S. *et al.* Influence of urinary management on urologic complications in a cohort of spinal cord injury patients. Arch Phys Med Rehabil, 1998, 79: 1206-1209.  
Ref Type: Journal

55. Cardenas DD ., Kelly E, and Mayo ME. Manual stimulation of reflex voiding after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1985, 66: 459-462.  
Ref Type: Journal
56. Yoshimura, N. and Chancellor, M. B. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol*, 2002, 168: 1897-1913.  
Ref Type: Journal
57. Hashim, H. and Abrams, P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs*, 2004, 64: 1643-1656.  
Ref Type: Journal
58. Wyndaele, J. J. Pharmacotherapy for urinary bladder dysfunction in spinal cord injury patients. *Paraplegia*, 1990, 28: 146-150.  
Ref Type: Journal
59. Petit, H., Wiart L, Gaujard E *et al.* Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord*, 1998, 36: 91-94.  
Ref Type: Journal
60. Phelan, M. W., Franks, M., Somogyi, G. T. *et al.* Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*, 2001, 165: 1107-1110.  
Ref Type: Journal
61. Vela R, Pérez FC, Ramírez M, Cabrera J, and González C. Duloxetine y otros antidepresivos tricíclicos: efectos farmacodinámicos en el tracto urinario inferior. *Act Urol Esp*, 2004, 28: 252.  
Ref Type: Journal
62. Yamanishi T, Yasuda K, Kawabe K, Oshima H, and Morita T. A multicenter placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an alpha-blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol*, 1999, 35: 45-51.  
Ref Type: Journal

63. Sarria F and Borau A. The "Barcelona technique". *Neurourol Urodyn*. *Neurourol Urodyn*, 1993, 12: 495-496.  
Ref Type: Journal
64. Schmidt R and Tanagho E. Neuromicturition. Extradural sacral nerve-root stimulation: guidelines for patient selection and implant technique. *World J Urol*, 1991, 9: 114.  
Ref Type: Journal
65. Van Kerrbroeck, P. Intradural sacral rhizotomies and implantation of an anterior sacral root stimulator in the treatment of neurogenic bladder dysfunction after spinal cord injury. Surgical technique and complications. *World J Urol*, 1991, 9: 126.  
Ref Type: Journal
66. Brindley GS. Long term follow-up of patients with sacral anterior root stimulator implants. *Paraplegia*, 1994, 32: 795-805.  
Ref Type: Journal
67. Van Kerrbroeck, P. The role of electrical stimulation in voiding dysfunction. *Eur Urol*, 1998, 34: 27-30.  
Ref Type: Journal
68. Van Savage JG, Pérez Abadía GP, Palanca LG *et al*. Electrically stimulated detrusor myoplasty. *J Urol*, 2000, 164: 969-972.  
Ref Type: Journal
69. Catz A, Luttwak ZP, Agranov E *et al*. The role of external sphincterotomy for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord*, 1997, 35: 48-52.  
Ref Type: Journal
70. Kiviat MD. Transurethral sphincterotomy: relationship of site of incision to postoperative potency and delayed hemorrhage. *J Urol*, 1975, 114: 399-401.  
Ref Type: Journal
71. Juma S, Mostafavi M, and Joseph A. Sphincterotomy: long-term complications and warning signs. *Neurourol Urodyn*, 1995, 14: 33-41.  
Ref Type: Journal

72. Perkash I. Modified approach to sphincterotomy in spinal cord injury patients. *Paraplegia*, 1976, 13: 247-260.  
Ref Type: Journal
73. Ponce Díaz-Reixa J, S´anchez Rodríguez-Losada J, and Chantada Abal V. Tratamiento quirúrgico de la disinergia vesico-esfinteriana. *Urol Integr Invest*, 2006, 11: 371-382.  
Ref Type: Journal
74. Chancellor, M. B., Bennett C, Simoneau AR *et al.* Sphincteric stent versus external sphincterotomy en spinal cord injured men: prospective randomized multicenter trial. *J Urol*, 1999, 161: 1893-1898.  
Ref Type: Journal
75. García Reneses J, Salvador de la Barrera, S., Montoto A *et al.* Intraurethral stent prosthesis in spinal cord injured patients with sphincter dyssynergia. *Spinal Cord* 1999; 37:54-7. *Spinal Cord*, 1999, 37: 54-57.  
Ref Type: Journal
76. Chancellor, M. B., Rivas D, Abdill CK *et al.* Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. *Arch. Phys. Med Rehabil.*, 1994, 75: 297-305.  
Ref Type: Journal
77. Hincan JF. Rationale for bowel detubularization and continent conduit construction. In *Bladder reconstruction and continent diversión*. Chicago, 1991: 42.
78. Virseda JA, Salinas-Casado J, and Ruiz R. Ampliación vesical. In *Urodinámica clínica: modalidades terapéuticas*. 3º ed. Madrid, Yamanouchi. 2002: 227-244.
79. Sánchez J and Álvarez L. Tratamiento farmacológico y quirúrgico de la vejiga neurógena. In *Lesión medular y vejiga neurógena, valoración y rehabilitación*. Barcelona, Ars Medica. 2005: 127-147.
80. Schurch, B., Rodic, B., and Jeanmonod D. Posterior sacral rhizotomy and intradural anterior sacral root stimulation for treatment of the spastic bladder in spinal cord injury patients. *J*

- Urol, 1997, 157: 614.  
Ref Type: Journal
81. Schmidt RA. Applications of neurostimulation in urology. *Neurourol Urodynam*, 1998, 7: 585.  
Ref Type: Journal
  82. Light JK and Scott FB. Use of the artificial urinary sphincter in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1983, 130: 1127-1129.  
Ref Type: Journal
  83. Venn SN, Greenwell TJ, and Mundy AR. The long term outcome of artificial urinary sphincters. *J Urol*, 2000, 164: 702-706.  
Ref Type: Journal
  84. Janknegt RA, Baeten CG, Weil EH, and Spaans F. Electrically stimulated gracilis sphincter for treatment of bladder sphincter incontinence. *Lancet*, 1992, 340: 1129-1130.  
Ref Type: Journal
  85. Siroky MB. Patogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J med*, 2002, 113: 67S-79S.  
Ref Type: Journal
  86. Whiteneck GG, Charleflue SW, Frankel HL *et al*. Mortality, morbidity and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago. *Paraplegia*, 1992, 30: 617-630.  
Ref Type: Journal
  87. Cardenas DD . and Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995, 76: 272-280.  
Ref Type: Journal
  88. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*, 1987, 1: 823-854.  
Ref Type: Journal
  89. Dmochowski RR, Ganabathi K, and Leach GE. Non operative management of urinary tract in spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 1995;14:47-55. *Neurourol Urodyn*, 1995, 14: 47-55.  
Ref Type: Journal

90. Montgomerie JZ, Chan E, Gilmore DS, and Canawati HN. Low mortality among patients with spinal cord injury and bacteriemia. *Rev Infect Dis*, 1991, 13: 867-871.  
Ref Type: Journal
91. Donnellan SM and Bolton DM. The impact of contemporary bladder management techniques on struvite calculi associated with spinal cord injury. *BJU Int.*, 1999, 84: 280-285.  
Ref Type: Journal
92. Seoane S and Montoto A. Complicaciones de la Vejiga neurógena. En: Montoto Marqués A. *Ars XXI editores. Barcelona, 2005; 4:71-91.* In *Lesión medular y vejiga neurógena, valoración y rehabilitación. Barcelona, Ars Medica. 2005.*
93. Kuhlemeier KV, Lloyd LK, and Stover SL. Long term followup of renal function after spinal cord injury. *J Urol*, 1985, 134: 510-513.  
Ref Type: Journal
94. Kobayashi S, Shinno Y, Kakizaki H, Matsumura K, and Koyanagi T. Relevance of detrusor hyperreflexia, vesical compliance and urethral pressure to the occurrence of vesicoureteral reflux in myelodysplastic patients. *J Urol*, 1992, 147: 413-415.  
Ref Type: Journal
95. Yokoyama, T., Hasegawa T, Ishiura M *et al.* Morphological and functional factors predicting bladder deterioration after spinal cord injury. *J Urol*, 1996, 155: 271-274.  
Ref Type: Journal
96. Barton CH, Varizi ND, Gordon S, and Tilles S. Renal pathology in end-stage renal disease associated with paraplegia. *Paraplegia*, 1984, 22: 31-41.  
Ref Type: Journal
97. West DA, Cummings JM, Longo WE *et al.* Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology*, 1999, 53: 292-297.  
Ref Type: Journal
98. Hess MJ, Zhan EH, Foo DK, and Yalla SV. Bladder cancer in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord M* 2003;26:335-8. J

- Spinal Cord Med, 2003, 26: 335-338.  
Ref Type: Journal
99. Pannek J. Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: a high risk malignancy? Urology, 2002, 59: 240-244.  
Ref Type: Journal
100. Michielsen DP and Wyndaele JJ. Management of false passages in patients practising clean intermittent self catheterisation. Spinal Cord, 1999, 37: 201-203.  
Ref Type: Journal
101. Bejany DE, Lockhart JL, and Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. J Urol, 1987, 138: 1390-1392.  
Ref Type: Journal
102. Erbguth J and Naumann, M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the sausage poison. Neurology, 1999, 53: 1850-1853.  
Ref Type: Journal
103. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1980, 17-21.  
Ref Type: Journal
104. Burgen AS, Dicens F, and Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol, 1949, 109: 10-24.  
Ref Type: Journal
105. Mareque Bueno J. Aplicación de la toxina botulínica A en el tratamiento del síndrome Aurículo-temporal. 2006. Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina. Departament de Cirurgia.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
106. Niamtu Jr. More on Botox treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2005, 127: 645-646.  
Ref Type: Journal
107. Durand, A. and Serment, G. Toxines botuliques: utilisation pratique. Ann. Readapt. Med Phys., 2003, 46: 386-388.  
Ref Type: Journal



108. Arnon SS. Clinical Botulism. In Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Philadelphia, Williams & Wilkins. 2002: 145-150.
109. Bakheit AM, Ward CD, and McLellan DL. Generalized botulismlike syndrome after intramuscular injection of botulinum toxin type A: a report of 2 cases. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 62: 198.  
Ref Type: Journal
110. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, and Kimura J. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after local botulinum toxin injection. *Neurology*, 1996, 46: 845-846.  
Ref Type: Journal
111. Rackley, R. and Abdelmalak, J. Urologic applications of botulinum toxin therapy for voiding dysfunction. *Curr. Urol Rep.*, 2004, 5: 381-388.  
Ref Type: Journal
112. Arlandis Guzmán S, Ruiz Cerdá JL, and Martínez Agulló E. Toxina botulínica y vejiga neurógena. *Urol Integr Invest*, 2006, 11: 360-370.  
Ref Type: Journal
113. Brin MF. Botulinum toxin therapy: basic science and overview of other therapeutic applications. In *Management of facial lines and wrinkles*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 279-302.
114. Guntinas-Lichius, O. Management of Frey's syndrome and hypersialorrhea with botulinum toxin. *Facial. Plast. Surg Clin North Am*, 2003, 11: 503-513.  
Ref Type: Journal
115. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, and Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 3200-3205.  
Ref Type: Journal

116. Dolly JO. Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. *Eur J Neurol*, 1997, 4: S5-S10.  
Ref Type: Journal
117. Smith, C. P. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol*, 2003, 169: 1896-2000.  
Ref Type: Journal
118. Ministerio de Sanidad y Consumo and Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Botox. 2004.  
Ref Type: Catalog
119. Al-Khodairy, A. T., Gobelet, C., and Rossier, A. B. Has botulinum toxin type A a place in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients? *Spinal Cord.*, 1998, 36: 854-858.  
Ref Type: Journal
120. Greene P, Fahn S, and Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord*, 1994, 9: 213-217.  
Ref Type: Journal
121. Siatkowski, R. M., Tyutyunikov, A., Biglan, A. W. *et al.* Serum antibody production to botulinum A toxin. *Ophthalmology*, 1993, 100: 1861-1866.  
Ref Type: Journal
122. Guntinas-Lichius, O. Injection of botulinum toxin type B for the treatment of Otorhynology patients with secondary treatment failure of botulinum toxin type A. *Laryngoscope*, 2003, 113: 743-745.  
Ref Type: Journal
123. Davletov, B., Bajohrs, M., and Binz, T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends Neurosci.*, 2005, 28: 446-452.  
Ref Type: Journal
124. Cristopher O'Brien and Stuart Yablon. Tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. Cristopher O'Brien and Stuart Yablon. 12th World Congress of the Federation of Physical Medicine and Rehabilitation. (Postgraduate Institute for Medicine),

- 1-23. 1995. Colorado, Postgraduate Institute for Medicine.  
Ref Type: Conference Proceeding
125. Ansved T, Odergren T, and Brog K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology*, 1997, 48: 1440-1442.  
Ref Type: Journal
126. Mejia N, Dat Vuong K, and Jankovic J. Long-Term Botulinum Toxin Efficacy, Safety, and Immunogenicity. *Mov Disord*, 2005, 20: 592-597.  
Ref Type: Journal
127. Pistolesi, D., Selli, C., Rossi, B., and Stampacchia, G. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol*, 2004, 171: 802-803.  
Ref Type: Journal
128. Sloop, R. R., Cole, B. A., and Escutin, R. O. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology*, 1997, 49: 189-194.  
Ref Type: Journal
129. Bosca ME, Burguera JA, Roig S, Claramonte B, and Parkhutik V. Botulinum toxin treatment in anticoagulated patients. *Eur J Neurol*, 2006, 13: 77.  
Ref Type: Journal
130. Del Popolo G., Li M, and Panariello G. English botulinum toxin A in the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodynam*, 2003, 22: 498-499.  
Ref Type: Journal
131. Dykstra DD and Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double blind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990, 71: 24-26.  
Ref Type: Journal
132. Wyndaele, J. J. and Van Dromme, S. A. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.*, 2002, 40: 599-600.  
Ref Type: Journal

133. Harper, M., Fowler, C. J., and Dasgupta, P. Botulinum toxin and its applications in the lower urinary tract. *BJU. Int*, 2004, 93: 702-706.  
Ref Type: Journal
134. Apostolidis, A., Dasgupta, P., Denys, P. *et al.* Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions: A European Consensus Report. *European Urology*, 2009, 55: 100-120.  
Ref Type: Journal
135. Chen, Y. H. and Kuo, H. C. Botulinum A toxin treatment of urethral sphincter pseudodyssynergia in patients with cerebrovascular accidents or intracranial lesions. *Urol Int*, 2004, 73: 156-161.  
Ref Type: Journal
136. Chuang, Y. C., Smith, C. P., Somogyi, G. T., and Chancellor, M. B. Botulinum toxin treatment of urethral and bladder dysfunction. *J Formos. Med Assoc.*, 2003, 102: 5-11.  
Ref Type: Journal
137. Karsenty, G., Baazeem, A., Elzayat, E., and Corcos, J. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: a review of indications, techniques and results. *Can J Urol*, 2006, 13: 3027-3033.  
Ref Type: Journal
138. Karsenty, G., Corcos, J., and Schurch, B. Toxines Botuliques: applications urologiques. *Prog. Urol*, 2006, 16: 263-274.  
Ref Type: Journal
139. Karsenty, G., Denys, P., Amarenco, G. *et al.* Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur. Urol*, 2008, 53: 275-287.  
Ref Type: Journal
140. Kennelly MJ and Kang J. Botulinum-A Toxin Injections As a Treatment for Refractory Detrusor Hyperreflexia. *Top Spinal Cord Inj*, 2003, 8: 46-53.  
Ref Type: Journal

141. Khera, M., Boone, T. B., and Smith, C. P. Botulinum toxin type A: a novel approach to the treatment of recurrent urethral strictures. *J Urol*, 2004, 172: 574-575.  
Ref Type: Journal
142. Kuo, H. C. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*, 2003, 170: 1908-1912.  
Ref Type: Journal
143. Lazzeri, M. Botulinum Toxin A and Lower Urinary Tract Symptoms: Non Multa, Sed Multum (Not Many, But Much). *European Urology*, 2009, 55: 59-61.  
Ref Type: Journal
144. Leippold, T., Reitz, A., and Schurch, B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur. Urol*, 2003, 44: 165-174.  
Ref Type: Journal
145. Loch A, Loch T, and Osterhage J. Botulinum-A toxin detrusor injections in the treatment of non-neurologic and neurologic cases of urge incontinence. *J Urol*, 2003, 169: 481.  
Ref Type: Journal
146. Lucioni, A., Reynolds, W. S., Rapp, D. E., Katz, M., and Bales, G. T. The use of botulinum toxin for treatment of lower urinary tract symptoms. *Minerva Urol Nefrol*, 2008, 60: 93-103.  
Ref Type: Journal
147. Mall V, Glocker F.X, Frankenschmidt A. *et al.* Treatment of neuropathic bladder using botulinum toxin A in a 1-year-old child with myelomeningocele. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16: 1161-1162.  
Ref Type: Journal
148. Marchand W, Merckx L, Maes D *et al.* Treatment of the non neurogenic overactive bladder with botuline toxin A detrusor injections. *Eur Urol*, 2003, 2: 220.  
Ref Type: Journal
149. Moore, C., Rackley, R., and Goldman, H. Urologic applications of botox. *Curr. Urol Rep.*, 2005, 6: 419-423.  
Ref Type: Journal

150. Morrisroe, S. N. and Chancellor, M. B. Botulinum toxin use in the lower urinary tract. *ScientificWorldJournal*, 2007, 7: 808-817.  
Ref Type: Journal
151. O'Leary, M., Smith, C. P., and Chancellor, M. B. Botulinum toxin urethral sphincter injection restores spontaneous micturition in multiple sclerosis women. *J Urol*, 2002, 167: 273.  
Ref Type: Journal
152. O'Leary, M., Smith, C. P., Erickson, J. *et al.* Botulinum toxin injection into bladder base to treat refractory overactive bladder in multiple sclerosis. *Int J MS Care*, 2002, 4: 92.  
Ref Type: Journal
153. Patel, A. K. and Chapple, C. R. Botulinum toxin injection therapy in the management of lower urinary tract dysfunction. *International Journal of Clinical Practice*, 2006, 60: 1-7.  
Ref Type: Journal
154. Sahai, A., Khan, M., Fowler, C. J., and Dasgupta, P. Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: A review. *Neurourology and Urodynamics*, 2005, 24: 2-12.  
Ref Type: Journal
155. Sahai, A., Khan, M. S., Fowler, C., and Dasgupta, P. Botulinum toxin: A new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 2005, 65: 211.  
Ref Type: Journal
156. Smith, C. P., Nishiguchi, J., O'Leary, M., Yoshimura, N., and Chancellor, M. B. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology*, 2005, 65: 37-41.  
Ref Type: Journal
157. Denys, P., Even-Schneider, A., Thiry, E., I *et al.* Effet de la toxine botulique A intradétrusorienne pour le traitement de l'hyperactivité vésicale d'origen neurologique. *Ann. Readapt. Med Phys.*, 2003, 46: 326-328.  
Ref Type: Journal
158. Denys, P., Corcos, J., Everaert, K. *et al.* Improving the global management of the neurogenic bladder patient: part I. The

complexity of patients. *Curr. Med Res. Opin.*, 2006, 22: 359-365.  
Ref Type: Journal

159. Denys, P., Corcos, J., Everaert, K. *et al.* Improving the global management of the neurogenic bladder patient: part II. Future treatment strategies. *Curr. Med Res. Opin.*, 2006, 22: 851-860.  
Ref Type: Journal
160. Chancellor, M. B., O'Leary, M., Erickson, J. *et al.* Successful use of bladder botulinum toxin injection to treat refractory overactive bladder. *J Urol*, 2003, 169: 351.  
Ref Type: Journal
161. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, and Schmidt RA.  
Perisphincteri injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*, 2000, 38: 393-399.  
Ref Type: Journal
162. Thomas, C. A., Chuang, Y. C., Giannantoni, A., and Chancellor, M. B. Botulinum A toxin for the treatment of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms. *Curr. Urol Rep.*, 2006, 7: 266-271.  
Ref Type: Journal
163. Chuang, Y. C., Chiang, P. H., Huang, C. C., Yoshimura, N., and Chancellor, M. B. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology*, 2005, 66: 775-779.  
Ref Type: Journal
164. Chuang, Y. C., Tu, C. H., Huang, C. C. *et al.* Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC. Urol*, 2006, 6: 12.  
Ref Type: Journal
165. Giuseppe Brisinda GM, Mazzimo Civello I, Rita Bentivoglio A, Sganga G, and Albanese, A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperpasia: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*, 2003, Aug: 259-264.  
Ref Type: Journal

166. Cayan, S., Coskun, B., Bozlu, M. *et al.* Botulinum toxin type A may improve bladder function in a rat chemical cystitis model. *Urol Res.*, 2003, 30: 399-404.  
Ref Type: Journal
167. Schurch, B. and Reitz, A. Botox in Urology: A New Treatment Modality without Limitations? *EAU Update Series*, 2004, 2: 170-178.  
Ref Type: Journal
168. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, and Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1988, 139: 919-922.  
Ref Type: Journal
169. Gupta M, Patel T, Xavier K *et al.* Prospective Randomized Evaluation of Periureteral Botulinum Toxin Type A Injection for Ureteral Stent Pain Reduction. *J Urol*, 2010, 183: 598-602.  
Ref Type: Journal
170. Madrdejós R and Catalán A. Utilització de medicaments en indicacions no autoritzades. 16, 15-18. 2004.  
Ref Type: Generic
171. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A *et al.* Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, Jan 25.  
Ref Type: Journal
172. Batniji RK and Falk AN. Update on botulinum toxin use in facial plastic and head and neck surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, Aug 12: 317-322.  
Ref Type: Journal
173. Hanlon L, Cahill R, and Barry MC. Prospective evaluation of the efficacy of dermal botulinum toxin for primary axillary hyperhidrosis. *Ir J Med Sci*, 2006, 175: 57-58.  
Ref Type: Journal
174. Elkind, A. H., O'Carroll, P., Blumenfeld, A., DeGryse, R., and Dimitrova, R. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain*, 2006, 7: 688-696.  
Ref Type: Journal



175. Martin-Araguz A, Garrido Carrión A, and Fernández Armayor V. Profilaxis de la cefalea crónica diaria con pauta simplificada de administración subcutánea de toxina botulínica tipo A. *Rev Neurol*, 2007, 45: 385-388.  
Ref Type: Journal
176. Insausti Valdivia J. Dolor miofascial. Madrid, Allergan. 2006: 1-43.
177. Chang H. Botulism toxin: use in disorders of the temporomandibular joint. *Dent Today*, 2005, 24: 48-51.  
Ref Type: Journal
178. Lim M, Mace A, Reza Nouraei SA, and Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31: 267-272.  
Ref Type: Journal
179. Pang AL and O'Day J. Use of high-dose botulinum A toxin in benign essential blepharospasm: is too high too much? *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006, 34: 441-444.  
Ref Type: Journal
180. Moguel-Ancheita S, Dixon-Olvera S, Martinez-Oropeza S, and Orozco-Gomez LP. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2003, 78: 9-14.  
Ref Type: Journal
181. Thomas JP and Siupsinskiene N. Frozen versus fresh reconstituted botox for laryngeal dystonia. *Otolaryngol Head Neck Surgery*, 2009, 135: 204-208.  
Ref Type: Journal
182. Collins A and Jankovic J. Botulinum toxin injection for congenital muscular torticollis presenting in children and adults. *Neurology*, 2006, 67: 1083-1085.  
Ref Type: Journal
183. Bulent MB, Oktay I, Murat A, Sezai L, and Ertan T. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46: 232-237.  
Ref Type: Journal

184. Sánchez Romero AM, Arroyo Sebastián A, Pérez Vicente FA *et al.* Tratamiento de la proctalgiá fugax con toxina botulínica: resultados en 5 pacientes. *Rev Clin Esp*, 2006, 206: 137-140.  
Ref Type: Journal
185. Apostolidis, A., Popat, R., Harper, M., Fowler, C. J., and Dasgupta, P. Successful treatment with botulinum toxin A after failed augmentation ileocystoplasty. *Nat. Clin Pract Urol*, 2007, 4: 280-284.  
Ref Type: Journal
186. Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, and Vancaille TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006, 108: 915-923.  
Ref Type: Journal
187. Smith, C. P., O'Leary, M., Erickson, J., Somogyi, G. T., and Chancellor, M. B. Botulinum toxin urethral sphincter injection resolves urinary retention after pubovaginal sling operation. *Int Urogynecol. J Pelvic. Floor. Dysfunct.*, 2002, 13: 55-56.  
Ref Type: Journal
188. Semchyshyn N and Sengelmann RD. Botulinum toxin A treatment of perioral rhytides. *Dermatol Surg*, 2003, 29: 490-495.  
Ref Type: Journal
189. Agustí A and Bosch M. Usos terapèutics de la toxina botulínica. 15, 11-14. 2003.  
Ref Type: Generic
190. Medina Cantillo J. Valoración urológica del lesionado medular traumático tras más de diez años de evolución. 2007. Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina. departament de Cirurgia.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
191. Schurch, B., Hodler, J., and Rodic, B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 63: 474-476.  
Ref Type: Journal

192. Klausner, A. P. and Steers, W. D. Research frontiers in the treatment of urinary incontinence. *Clin Obstet. Gynecol.*, 2004, 47: 104-113.  
Ref Type: Journal
193. Chancellor, M. B., Fowler, C. J., Apostolidis, A. *et al.* Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nature Clinical Practice Urology*, 2008, 5: 319-328.  
Ref Type: Journal
194. Smith, C. P., Gangitano, D. A., Munoz, A. *et al.* Botulinum toxin type A normalizes alterations in urothelial ATP and NO release induced by chronic spinal cord injury. *Neurochem. Int.*, 2008, 52: 1068-1075.  
Ref Type: Journal
195. Schurch, B., Hauri, D., Rodic, B. *et al.* Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*, 1996, 155: 1023-1029.  
Ref Type: Journal
196. de Seze M., Petit, H., Gallien, P. *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.  
Ref Type: Journal
197. Gallien, P., Reymann JM, Amarenco G *et al.* Placebo-controlled, randomised, double-blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76: 1670-1676.  
Ref Type: Journal
198. Mokhless I, Gaafar S, Fouda K, Shafik M, and Assem A. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol*, 2006, 176: 1767-1770.  
Ref Type: Journal
199. Smith, C. P., Somogyi, G. T., and Boone, T. B. Botulinum toxin in urology: evaluation using an evidence-based medicine approach. *Nat. Clin Pract Urol*, 2004, 1: 31-37.  
Ref Type: Journal

200. Schurch, B., Schmid, D. M., and Knapp P. An update on the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum toxin type A. *Eur Neurol*, 1999, 6: S83-S89.  
Ref Type: Journal
201. Klaphajone, J., Kitisomprayoonkul, W., and Sriplakit, S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch. Phys. Med Rehabil.*, 2005, 86: 2114-2118.  
Ref Type: Journal
202. Guzman, S., Honeck, P., Weiss, J. *et al.* Inyección de toxina botulínica en disfunción vesical neurogénica y no neurogénica. *Arch. Esp. Urol*, 2005, 58: 651-655.  
Ref Type: Journal
203. Schurch, B., Stohrer, M., Kramer, G. *et al.* Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 2000, 164: 692-697.  
Ref Type: Journal
204. Reitz, A., Stohrer, M., Kramer, G. *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: 510-515.  
Ref Type: Journal
205. Schurch, B., Schmid, D. M., and Stohrer, M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N. Engl. J Med*, 2000, 342: 665.  
Ref Type: Journal
206. Vroege, J. A. The sexual health inventory for men (IIEF-5). *Int. J. Impot. Res.*, 1999, 11: 177.  
Ref Type: Journal
207. Schulte-Baukloh, H., Michael, T., Sturzebecher, B., and Knispel, H. H. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur. Urol*, 2003, 44: 139-143.  
Ref Type: Journal

208. Grosse, J., Kramer, G., and Stohrer, M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur. Urol*, 2005, 47: 653-659.  
Ref Type: Journal
209. Haferkamp, A., Schurch, B., Reitz, A. *et al.* Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur. Urol*, 2004, 46: 784-791.  
Ref Type: Journal
210. Perrouin-Verbe, B., Ruffion, A., Game, X. *et al.* Critères de décision et recommandations de bonne pratique clinique pour la premier injection intradétrusorienne de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor. *Prog. Urol*, 2009, 19: 372-382.  
Ref Type: Journal
211. Schulte-Baukloh, H., Weiss, C., Stolze, T. *et al.* Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur. Urol*, 2005, 48: 984-990.  
Ref Type: Journal
212. Dykstra DD, Enriquez A, and Valley M. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction*, 2003, 14: 424-426.  
Ref Type: Journal
213. Reitz, A. and Schurch, B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*, 2004, 171: 804-805.  
Ref Type: Journal
214. Naumann, M. and Jankovic, J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Med Res. Opin.*, 2004, 20: 981-990.  
Ref Type: Journal
215. Vroege, J. A. The Sexual Health Inventory for Men (IIEF-5): reply to Cappelleri and Rosen. *Int. J. Impot. Res.*, 2000, 12: 297-298.  
Ref Type: Journal

216. Vroege, J. A. The sexual health inventory for men (IIEF-5). *Int. J. Impot. Res.*, 1999, 11: 177.  
Ref Type: Journal
217. Cappelleri, J. C., Rosen, R. C., Smith, M. D., Mishra, A., and Osterloh, I. H. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology*, 1999, 54: 346-351.  
Ref Type: Journal
218. Badia Llach, Castro Díaz D, and Conejero Sugrañes J. Validez del cuestionario King's Health para la evaluación de las pacientes con incontinencia urinaria. *Med Clin*, 2000, 114: 647-652.  
Ref Type: Journal
219. Costa P, Perrouin-Verbe B, Colvez A *et al.* Quality of Life in Spinal Cord Injury Patients with Urinary Difficulties. Development and Validation of Qualiveen. *Eur Urol*, 2001, 39: 107-113.  
Ref Type: Journal
220. Liu CW, Attar KH, Gall A, Shah J, and Craggs M. The relationship between bladder management and health-related quality of life in patients with spinal cord injury in the UK. *Spinal Cord*. 2009 Oct 20. *Spinal Cord*, 2009, Oct 20.  
Ref Type: Journal
221. Roger Álvarez Fiallo C, Carlos Santos Anzorandia C, and Esther Medina Herrera C. Desarrollo histórico y fundamentos teóricos de la electromiografía como medio diagnóstico . *Rev Cubana Med Milit*, 2006, 35.  
Ref Type: Journal
222. Smith, C. P. and Chancellor, M. B. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol*, 2004, 171: 2128-2137.  
Ref Type: Journal
223. Coffield J, Considine R, and Simpson L. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In *THERapy with botulinum toxin*. New York, 1994: 3-13.
224. Kim, H. S., Hwang, J. H., Jeong, S. T. *et al.* Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis.

- Dev Med Child Neurol., 2003, 45: 200-206.  
Ref Type: Journal
225. Gallien, P., Robineau, S., Verin, M. *et al.* Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin. Arch. Phys. Med Rehabil., 1998, 79: 715-717.  
Ref Type: Journal
226. Schurch, B. The role of botulinum toxin in neurourology. Drugs Today (Barc. ), 2004, 40: 205-212.  
Ref Type: Journal
227. Ahmed, H. U., Shergill, I. S., Arya, M., and Shah, P. J. Management of detrusor-external sphincter dyssynergia. Nat. Clin Pract Urol, 2006, 3: 368-380.  
Ref Type: Journal
228. Gallien, P., Durufle-Tapin, A., Nicolas, B., and Petrilli, S. Indication et résultats de la toxine botulique en injection intrasphinctérienne dans les dysuries d'origine neurologique. Pelv Perineol, 2009, 4: 67-71.  
Ref Type: Journal
229. Bonniaud V, Parratte B, Amarenco G *et al.* Measuring quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85: 1317-1323.  
Ref Type: Journal
230. Kuo, H. C. Effectiveness of periurethral botulinum toxin injection in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity and non-relaxing urethra. Neurourol Urodyn, 2002, 21: 387-388.  
Ref Type: Journal
231. De Laet, K. and Wyndaele, J. J. Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. Spinal Cord., 2005, 43: 397-399.  
Ref Type: Journal
232. Yang CC and Mayo ME. External urethral sphincterotomy: long term follow-up. Neurourol Urodyn, 1995, 14: 25-31.  
Ref Type: Journal

233. Ricottone AR. Long-term follow-up of sphincterotomy in the treatment of autonomic dysreflexia. *Neurourol Urodyn*, 1995, 14: 43-46.  
Ref Type: Journal
234. Carrion HM, Brown BT, and Politano VA. External sphincterotomy at the 12 o'clock position. *J Urol*, 1979, Apr: 462-463.  
Ref Type: Journal
235. Papadonikolakis, A. S., Vekris, M. D., Kostas, J. P., Korompilias, A. V., and Soucacos, P. N. Transient erectile dysfunction associated with intramuscular injection of botulinum toxin type A. *J South. Orthop. Assoc.*, 2002, 11: 116-118.  
Ref Type: Journal