



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aplicaciones urológicas de la toxina botulínica

Vásquez Flores A, Cortez Betancourt R, Velarde Carrillo A, Guzmán Hernández F,
Morales Covarrubias J, Senado Lara I

RESUMEN

La aplicación de la toxina botulínica es una modalidad de tratamiento relativamente nueva, inicialmente utilizada para propósitos cosméticos. Se le ha encontrado gran utilidad en otra variedad de patologías. En patología urinaria, se ha descrito su uso desde hace 15 años para la sobreactividad del detrusor, sin embargo, se continúan describiendo más aplicaciones de esta toxina. Este artículo pretende hacer una revisión de los beneficios de esta terapia para la urología.

SUMMARY

The application of the botulinum toxin is a relatively new modality of treatment, initially used for cosmetic intentions, it has become of great utility in other variety of pathologies; it was described with urologic purposes 15 years ago, for the overactivity of the detrusor muscle, nevertheless there are new applications of the toxin describing its benefits for other urologic indications, this article makes a revision of the benefits of this therapy.

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción inicial por el médico belga Pierre Emile Van Ermengem, en 1897, que descubrió la bacteria *C. botulinum* y demostró la formación de la toxina por un brote de botulismo de 34 individuos en la comunidad de Ellezelles, Bélgica, se ha reconocido a la toxina botulínica como una de las sustancias más letales conocidas por el hombre (con base a la relación peso/dosis letal que es de 1 ng/kg de peso), y que ocasiona conmoción a nivel mundial cuando se presenta algún brote por su potencial uso como arma biológica, aunque no se ha demostrado su uso exitoso como tal.¹

Producida por organismos de la familia *Clostridium*, de manera predominante por el *Clostridium botulinum*, bacilo gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas (**figura 1**); se conocen hasta ocho serotipos de la toxina, designados de la A a la G y los subgrupos de C-alfa y C-beta (**tablas 1 y 2**). La mayoría de los casos de botulismo son causados por el serotipo A, B y E. No se conoce enfermedad en humanos por los serotipos C-beta y G.²⁻⁴

Existe una distribución geográfica por serotipos: El tipo A se encuentra en la parte oeste del río Misisipi, el tipo B sobre la parte este de Norteamérica y en Europa, el tipo E se asocia con la ingesta de ciertos animales marinos, más común en el área de los grandes lagos, Canadá, Alaska y Escandinavia.

Tabla 1. Tipo de *Clostridium* y toxina que elaboran

Organismo	Toxina	Enfermedad en humanos
<i>C. Botulinum</i>	A, B, C, D, E, F	Sí
<i>C. Baratii</i>	E	Sí
<i>C. Butyricum</i>	F	Sí
<i>C. Argentinense</i>	G	No

Tabla 2. Inhibición de las proteínas SNARE por tipo de toxina

Tipo de toxina	Proteína SNARE inhibida
A, E	SNAP-25
B, D, F, G	Synaptobrevina
C	Sintaxis y SNAP-25



Figura 1. *C. Botulinum*.



Figura 2. Cadena polipeptídica (*C. Botulinum*).

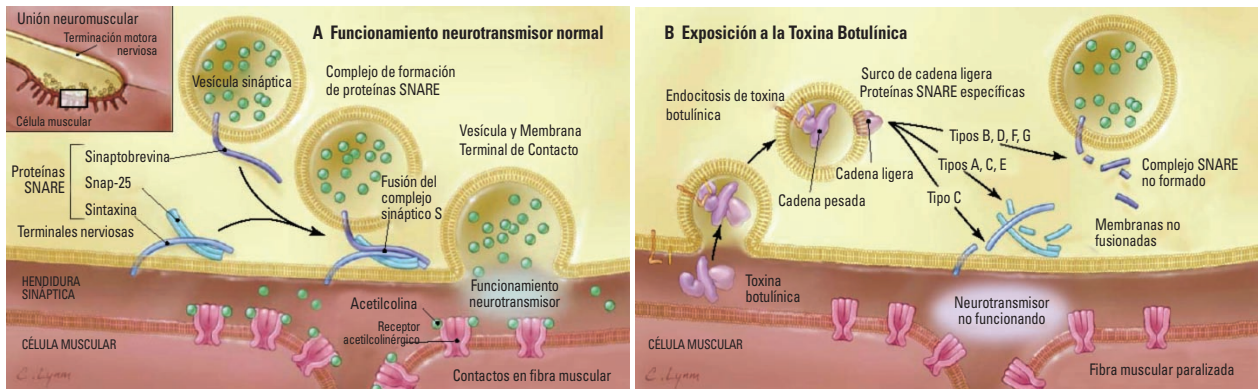
La toxina botulínica se sintetiza como una cadena única de polipéptidos con un peso molecular que varía de 150 a 162 kDa, variando de acuerdo al tipo de toxina. Posteriormente, la cadena se dobla para hacer dos, siendo la ligera, la mayor (figura 2), unidas por un puente bisulfuro, la toxina A, se convierte en la toxina más potente encontrada en la naturaleza.^{5,6}

MECANISMO DE ACCIÓN

Por su peso molecular, la toxina es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que su sintomatología se limita al sistema nervioso periférico. Se distribuye a los sitios de neurotransmisión mediados por acetilcolina tanto simpáticos como parasimpáticos, aunque los síntomas parasimpáticos por lo regular son leves. La toxina ingresa a la célula por endocitosis, en la membrana preterminal, una vez dentro la cadena ligera se libera del resto de la estructura y actúa como una proteasa dependiente de zinc que ataca a las proteínas SNARE (del inglés *soluble n-ethylmaleimide sensitive fusion protein attachment receptor*), siendo éstas la pieza clave para la liberación de la acetilcolina en la hendidura sináptica. (figuras 2, 3 y 4).⁷

Al prevenir la liberación de la acetilcolina, no hay contracción muscular, y se presenta la parálisis flácida. La recuperación ocurre despacio a lo largo de 3 a 6 meses, siendo más lento con la afección por el serotipo A y en la aplicación al músculo liso.

Fue el doctor Alan Scott quien tuvo la idea de aplicar pequeñas dosis de la toxina botulínica directamente en los músculos hiperactivos de los pacientes con estrabismo, observando los excelentes resultados que se presentaron en estos pacientes, así como en pacientes con blefaroespasmos y espasmo hemifacial. La FDA estadounidense aprueba el uso de la toxina A en 1989, a partir de esto su aplicación se autorizó en más de 60 países. Desde entonces, su uso ha evolucionado de manera impresionante por su seguridad, efectividad, especificidad, y reversibilidad de su efecto. Actualmente utilizado en la cabeza y cuello para el blefaroespasmos, discinesias faciales, disfonía espástica, distonía oromandibular y de miembros, y tortícolis



Figuras 3 y 4. Neurotransmisión y exposición de la toxina botulínica.

espástica. Otras aplicaciones, incluyen hiperhidrosis, mioclonos palatino, acalasia, espasticidad focal, fisuras anales, espasmo esfintereano, parálisis cerebral así como aplicaciones cosméticas faciales.⁸⁻¹⁰

Aunque no se ha aprobado por la FDA la aplicación de la toxina botulínica en patología urológica, ésta se realiza desde hace 15 años aproximadamente. Inicialmente para la discinesia del detrusor e hiperactividad del mismo; sin embargo, se han descrito otras aplicaciones, como hipoactividad del detrusor idiopática, prostatitis crónica, dolor pélvico, y estenosis uretrales.

DISCINESIA DEL ESFÍNTER EXTERNO DEL DETRUSOR

Se refiere a la disociación funcional entre la contracción del esfínter estriado y la relajación del liso. Existe únicamente en pacientes con anomalías en la vía de comunicación entre el cordón espinal sacro y el centro de micción pontino. Esta alteración se encuentra comúnmente en pacientes con lesiones medulares altas, por trauma, esclerosis múltiple y mielitis transversa. Este diagnóstico se debe tomar con reserva, en caso de que el paciente no presente este tipo de lesiones.

Se clasifica en tres tipos:

- I. Aumento concomitante de la presión del detrusor y la actividad EMG, con relajación súbita del esfínter estriado con la contracción máxima del detrusor.
- II. Presencia de contracciones esporádicas del esfínter estriado a lo largo de toda la contracción del detrusor.

III. Contracción constante del esfínter estriado a lo largo de la contracción del detrusor.

En más de la mitad de los hombres con discinesia, se desarrollarán complicaciones severas de infección, disreflexia autonómica, disminución de la función renal e incluso la muerte.

El tratamiento consiste en la eliminación o disminución de la actividad esfintereana anormal. El tratamiento médico no ha tenido el éxito deseado y actualmente las medidas de manejo más comunes son el sondeo transuretral continuo, esfinterotomía, colocación de Stent a través del esfínter, derivación urinaria, y rizotomía dorsal. Estas medidas se presentan con efectos adversos en el paciente, complicaciones de los procedimientos o reintervenciones. La aplicación de la toxina botulínica, se presenta como una opción adecuada para el manejo, ya que produce efecto inmediato, sin efectos adversos importantes y con efecto reversible.

Se han estudiado la dosis del medicamento así como su régimen de administración, encontrando que la aplicación cada 3 meses de 100 U es superior a la aplicación cada 9 o 12 meses.^{7,10,11}

Vaciamiento disfuncional

Llamado también síndrome de Hinman, los pacientes con esta alteración, presentan una obstrucción involuntaria a nivel del esfínter estriado sin poderse demostrar que sea secundario a una alteración neurológica. Una entidad rara y de diagnóstico difícil; se ha encontrado que la aplicación de la toxina, mejora la presión de vaciamiento así como el patrón del vaciamiento vesical.

Hiperactividad del detrusor

La hiperactividad del detrusor se define como una sola contracción involuntaria del detrusor durante la fase de almacenamiento o llenado vesical del ciclo de la micción, registrado durante una cistometría. La fisiopatología de la hiperactividad vesical puede incluir actividad miogénica espontánea aumentada, así como respuestas al estímulo aumentadas. Su etiología es de origen neurológico, secundario a lesiones de la médula espinal, sin embargo, puede presentarse de manera idiopática.

En 1999, Stohre describió la aplicación de la toxina en pacientes con hiperactividad del detrusor. Sin embargo, fue Schurch quien demostró la mejoría con la aplicación de la toxina botulínica A en pacientes adultos. Posteriormente Michael y cols., reproducen los mismos resultados benéficos de la aplicación de la toxina en la población pediátrica.

La aplicación de 300 U en 30 CC de solución salina, inyectando 1cc en 30 sitios diferentes con la toxina A, o la aplicación de 4 CC en 10 sitios diferentes con la toxina B, son las vías de administración y dosis más comunes, sin embargo, Kuo ha demostrado que la aplicación suburotelial de 100 U de toxina, es igual de eficaz para el manejo de la hiperactividad del detrusor idiopática. Recomienda una dosis de 200 U para la hiperactividad neurogénica, hace mención que la dosis de 100 U tiene mejor tolerabilidad por su menor índice de efectos adversos, aunque requiere de aplicaciones más periódicas. Asimismo, Hirst demostró que el efecto de la toxina B tiene una duración mucho menor que la A (9 semanas comparada con 9 meses de la toxina A), por lo que difícilmente tendrá aceptación para su aplicación en patología vesical.^{4,6}

Síndromes de dolor crónico

Se ha descrito la mejoría del dolor pélvico, al eliminar los espasmos pélvicos con la consecuente disminución de la sintomatología urinaria baja. Zerman en un estudio publicó los resultados de 27 pacientes con dolor crónico pélvico, asociado a síntomas urinarios bajos, en quienes el dolor se eliminó posterior a la aplicación de la toxina, con la consecuente mejoría de los flujos urinarios.

Próstata, hiperplasia benigna de próstata

Recientemente, se ha publicado el uso de la toxina botulínica para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, sobre todo en pacientes en quienes los efectos adversos de los alfa bloqueadores, o de los bloqueadores de la 5 alfa reductasa, limitan su uso, en pacientes jóvenes que no aceptan el tratamiento quirúrgico, o en pacientes con morbilidad concomitante por enfermedad cardiopulmonar, o riesgo de sangrado. A pesar del desarrollo de nuevas modalidades para el tratamiento de la HBP, como la terapia con microondas, electrovaporización y láser, así como la aplicación de etanol al estroma glandular, éstas no han presentado resultados definitivos y se acompañan de efectos adversos. Kuo, ha propuesto el uso de la toxina botulínica A, a razón de 200 y 100 U, inyectadas en el estroma glandular prostático, observando una rápida y segura reducción en la resistencia uretral, así como mejoría significativa en la clínica de pacientes con síntomas severos por obstrucción y que son pobres candidatos quirúrgicos y el tratamiento médico había fallado.¹²⁻¹⁴ Aunque no se ha establecido como actúa la toxina a este nivel, se cree que al bloquear la liberación de acetilcolina, se inhibe igualmente la proliferación de células epiteliales, resultando así una reducción del volumen prostático. Esta mejoría es limitada, en relación al tiempo y la glándula puede presentar nuevo crecimiento al paso del tiempo, por lo que se recomienda el tratamiento concomitante con alfa bloqueadores o inhibidores de la 5 alfa reductasa. En un estudio por Maria y cols., se describió una reducción del volumen al 50%, durante el primer mes del tratamiento y hasta un tercio del volumen original a los 2 meses.¹⁵⁻¹⁷

Chiang, reportó mejoría en la sintomatología y reducción del volumen en pacientes con HBP a expensas de volúmenes prostáticos menores a 30 g con la aplicación de 100 U de toxina A.^{18,19}

Técnica para la aplicación vesical

En los estudios iniciales, la aplicación se realizaba bajo cistoscopia rígida, bajo anestesia general o bloqueo espinal. Actualmente, se han popularizado técnicas menos invasivas con anestesia local y manejada de manera ambulatoria.²⁰

Se aplica gel con lidocaína al 2% intrauretral y 30 mL de lidocaína al 2% intravesical por 10 minutos,

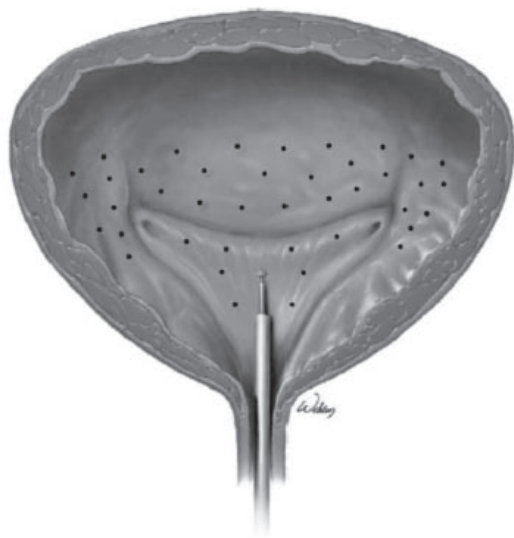


Figura 5. Sitios de aplicación de la toxina botulínica.

con una aguja desechable flexible del 25 a través de un cistoscopio flexible, se aplica la dosis deseada, 100, 200, 300 U, diluidas en solución salina para administrar una dosis de 10 U por sitio inyección, se aplica en el trigono, la base y paredes laterales (figura 5).

Falla de la aplicación botulínica

Aunque la utilidad de la toxina botulínica en patología urinaria ha sido prometedora, esta terapia puede fallar según las definiciones de Dressler en 1997, de manera parcial si sólo algunos resultados terapéuticos no se pueden lograr o completar cuando ningún efecto terapéutico se alcanza o se presentan efectos adversos. La falla igualmente puede ser primaria o secundaria; las causas para la falla primaria pueden dar diagnóstico incorrecto para la terapia botulínica, sensibilidad disminuida para la toxina, problemas técnicos de la aplicación, dosis incorrecta, o mal manejo de la toxina en su transportación y almacenamiento, anticuerpos preexistente contra la toxina. Las causas de falla secundaria del tratamiento, son producción de anticuerpos antitoxina, alteraciones o cambios en el receptor de la toxina.^{20,21}

Dressler, menciona que puede aumentarse la dosis para sobreponerse a la producción de los

anticuerpos, esto sin probar aumento en los niveles de anticuerpos y sin provocar mayor índice de efectos adversos, más aún, Karsenty y cols., demostraron que múltiples aplicaciones de la toxina son tan efectivas como la primera y no se generaron mayores índices de efectos adversos.^{21,22}

Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos no urológicos, por lo general son locales y leves, sin embargo, se han descrito efectos sistémicos de su aplicación como hipostenia de 2 a 4 semanas, debilidad muscular generalizada, sondeo transuretral transitorio, formación de anticuerpos antitoxina.

Las contraindicaciones incluyen miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, esclerosis amiotrófica lateral, lactancia, embarazo, uso de aminoglucósidos y fármacos que actúan a nivel de la hendidura sináptica.

CONCLUSIÓN

La utilización de la toxina botulínica, se ha sumado al armamento para el manejo de patología urinaria del tracto urinario bajo. A pesar de la limitada pero creciente evidencia clínica para el manejo de la toxina, se ha demostrado claramente su utilidad gracias a su eficacia, margen de seguridad, especificidad, bajo índice de efectos adversos, y su modo de acción no permanente; sus principales desventajas son su costo y métodos de administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Emergem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und Seine Beziehungen zum Botulismus. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26:1-56, 1897; traducción reimpressa en *Rev Infect Dis.* 1979; 1:701-719.
2. Horowitz BZ. Botulinum Toxin. *Crit Care Clin.* 2005; 21:825-39.
3. Shulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T *et al.* Botulinum A toxin for the treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology.* 2005;66:82-87.
4. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004;350:786-99.

5. Rajkumar GN, Conn IG. Botulinum toxin. A new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2004;65:211.
6. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, Lucas MG. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology*. 2007;69:69-73.
7. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2006;68:1193-7.
8. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2005;66:865-70.
9. Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology*. 2006;68:993-8.
10. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Heine G, Pape D, Stuerzebecher B, Miller K, Knispel HH. Antibodies against botulinum neurotoxin type A as a cause of treatment failure after the first detrusor injection. *Urology*. 2007;69:575.
11. Khera M, Somogyi GT, Salas NA, Kiss S, Boone TB, Smith CP. *In vivo* effects of botulinum toxin-A on visceral sensory function in chronic spinal cord-injured rats. *Urology*. 2005;66:208-12.
12. Kuo HC. Prostate botulinum a toxin injection an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*. 2005;65:670-4.
13. Zalvan C, Bentsianov B, Gonzalez-Yanes O, Blitzer A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Dermatol Clin*. 2004;22:187-95.
14. Munchau A, Bhatia KB. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ*. 2000;320:161-5.
15. Chancellor M. Treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63:84-92.
16. Sangeeta T. Botulinum toxin: From life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet*. 2007;196:7-15.
17. Mandell, Bennett, Dolin. Principles and practice of infectious diseases. 6th edition, Churchill-Livingstone; chapter 243, 2005.
18. Cohen, Powderly. Infectious diseases, 2nd edition, Mosby, 2004.
19. Walsh. Campbell's Urology, 8th edition, McGraw-Hill, 2004.
20. Moore C, Rackley R, Goldman H. Urologic applications of botox: *Curr Urol Rep*. 2005;6(6):419-23.
21. Hallet M. One man's poison-Clinical applications of Botulinum toxin. *N Engl J Med*. 1999;341:118-20.
22. Karsenty G, Reitz A, Wefer B, Boy S, Schurch B. Understanding Detrusor sphincter dyssynergia significance of chronology. *Urology*. 2005;66:763-8.