



## TÍTULO

**TOXINA BOTULÍNICA COMO TRATAMIENTO DEL SÍNDROME  
ENURÉTICO RESISTENTE EN EDAD PEDIÁTRICA**

## AUTORA

**Katherine Cabrejos Perotti**

**Esta edición electrónica ha sido realizada en 2017**

<b>Tutora</b>	Dra. Anna Bujons Tur
<b>Curso</b>	<i>Máster Universitario en Urología Pediátrica (2015/16)</i>
<b>ISBN</b>	978-84-7993-568-9
©	Katherine Cabrejos Perotti
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
<b>Fecha documento</b>	2016



#### Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

##### Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

##### Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciador (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

# **Toxina botulínica como tratamiento del síndrome enurético resistente en edad pediátrica**

Autor: Katherine Cabrejos Perotti

Tutor: Anna Bujons

Máster: II Máster Universitario de Urología Pediátrica

Curso: 2015/16

## **Justificación del trabajo:**

En este primer apartado quiero comenzar manifestando las causas que me han motivado a la realización del presente trabajo.

Como cirujana pediátrica encuentro muchos pacientes y familiares en la consulta que acuden preocupados e, incluso, desesperados buscando una solución al problema de escapes nocturnos asociados a síntomas diurnos que generan una afectación en la vida social del niño, ya que no pueden ir a los campamentos de verano, viajes con la clase o quedarse a dormir en casa de algún amigo o familiar, sin pasarlo mal por tener que llevar un pañal o por los malos olores que desprenden, además, del gasto económico que supone.

El tratamiento estándar se basa en la uroterapia no intervencionista (modificación conductual y terapia cognitiva como tratamiento de primera línea). Tratamientos farmacológicos, para síntomas del tracto urinario inferior asociado a enuresis nocturna, se adoptan generalmente cuando la terapia “básica” falla. A pesar de un adecuado tratamiento, un 20-40% de niños con disfunción del tracto urinario inferior asociado a enuresis, presentan resistencia a largo plazo al tratamiento conservador, incluidos al tratamiento farmacológico, convirtiéndose en un verdadero calvario tanto para el paciente y su familia como para el personal sanitario.

Al momento de empezar con este trabajo, no conocía otras alternativas a este problema y, fue durante la parte práctica del máster, donde conocí el tratamiento inyectable con toxina-A botulínica para el síndrome enurético resistente al tratamiento convencional, motivándome a conocer la efectividad y seguridad del mismo basándonos en parámetros tanto objetivos como subjetivos para poder así, ofrecer a mis pacientes, una alternativa a terapéuticas más invasivas.

# **Toxina botulínica como tratamiento del síndrome enurético resistente en edad pediátrica**

Autor: Katherine Cabrejos Perotti

Tutor: Anna Bujons

## **Resumen:**

**Introducción:** el síndrome enurético se caracteriza por enuresis asociada a síntomas diurnos como incontinencia, urgencia, poliaquiuria y/o nicturia. Tiene un efecto significativo sobre la calidad de vida. La etiología es multifactorial siendo uno de los factores principales la alteración funcional del detrusor. El pilar del tratamiento son los anticolinérgicos y la desmopresina. Sin embargo, este tratamiento, en algunos casos puede presentar una respuesta parcial sin carecer, además, de efectos adversos, por lo que es necesario un tratamiento alternativo.

**Objetivo:** Hay evidencia en la literatura sobre la efectividad de la Toxina Botulínica A (BTA) como tratamiento alternativo en pacientes en los que los anticolinérgicos han fracasado. El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia con la inyección intravesical de BTA en pacientes pediátricos con síndrome enurético que no han respondido al tratamiento anticolinérgico y, determinar si representa una alternativa segura y efectiva a estos.

**Materiales y Métodos:** se realizó una revisión retrospectiva de 12 pacientes pediátricos entre Enero del 2008 y Junio del 2010, con una media de edad de 13 años (rango 8-18) con síndrome enurético diagnosticado por urodinamia, los cuales eran resistentes al tratamiento anticolinérgico y fueron tratados con inyección de BTA intradetrusor (100UI). Para el estudio se tuvo en cuenta la demografía, duración de la respuesta, eficacia subjetiva y urodinámica a los dos y seis meses después de la cirugía.

**Resultados:** se aplicaron 16 inyecciones endoscópicas de toxina botulínica al detrusor en 12 pacientes con síndrome enurético resistente al tratamiento. En un 80% se consiguió la continencia total tras una inyección. El aumento promedio de la capacidad vesical fue de 57% ( $p < 0.001$ ), la reducción media de la presión pico del detrusor fue de 29cmH<sub>2</sub>O en todos los pacientes y un aumento de la acomodación vesical media de 10ml/cmH<sub>2</sub>O. 20% de los pacientes, presentaron una respuesta parcial, con escapes nocturnos ocasionales pero mejoría de la urgencia e incontinencia diurna. Todos los pacientes que respondieron completamente, se curaron a los 12 meses del tratamiento, 3 respondedores parciales precisaron una segunda inyección 6 meses después de la primera y 1 paciente precisó una tercera. 2 de ellos respondieron mucho mejor después de la segunda inyección con gran mejoría de los síntomas. El paciente que precisó una tercera inyección se curó después de un año y medio de la primera. La única complicación post operatoria registrada fue una retención aguda de orina que necesitó cateterismo intermitente por un mes.

**Conclusiones:** El tratamiento inyectable con BTA mejora la incontinencia, capacidad y acomodación vesical en pacientes con síndrome enurético resistente al tratamiento

médico durante 9-12 meses. Aunque su eficacia es temporal y necesita ser repetido en algunas ocasiones, es un tratamiento bien tolerado y con pocos efectos adversos.

**Palabras Claves:** síndrome enurético, resistente al tratamiento, toxina botulínica A, urodinamia, detrusor hiperactivo, acomodación vesical, capacidad vesical

**Visto bueno del tutor: Dra. Anna Bujons Tur**

**Datos del Alumno de Máster**

Nombre: Katherine Cabrejos Perotti

NIE: X9015940D

Email: katherinecp83@gmail.com

Teléfono: 697575794

Título del Trabajo Final: “Toxina botulínica como tratamiento del síndrome enurético resistente en edad pediátrica”

**Datos del tutor y director del Trabajo Final:**

Nombre: Anna Bujons

Departamento: Urología Pediátrica en Fundación Puigvert

Email: abujons76@gmail.com

Con su firma aprueba el plan de investigación presentado:

## **Índice:**

1. Introducción .....	pág.6
2. Materiales y Métodos .....	pág.7
3. Resultados .....	pág.9
4. Discusión .....	pág.10
5. Conclusiones .....	pág.13
6. Futuras líneas de investigación o de trabajo .....	pág.14
7. Índice de ilustraciones, gráficos, tablas .....	pág.15
8. Bibliografía .....	pág.17
9. Apéndice y/o Anexos .....	pág.19

## **Introducción:**

La enuresis es un problema común que se presenta en aproximadamente el 15% de niños de 5 años y el 10% de 6 años. Se define como la incontinencia urinaria intermitente que se produce durante el sueño en niños mayores de 5 años. Esta puede ser mono o poli sintomática (síndrome enurético), siendo esta última aquella en la que se asocian otros síntomas de vías urinarias bajas como incontinencia diurna, urgencia miccional y/o poliaquiuria. Más del 20% de niños entre 4-6 años experimentan escapes diurnos de orina ocasionales y el 3% tendrá escapes 2 o más veces a la semana.

La etiología del síndrome enurético es multifactorial, aunque se ha demostrado en estudios urodinámicos, diferentes tipos de alteración de la función del detrusor: hiperactividad o contracciones anormales durante la fase de llenado vesical, vaciado disfuncional, etc.

Este trastorno puede causar un impacto negativo en el desarrollo psicológico y social del niño en edad escolar así como de su familia. Por ello, lo ideal es identificar y tratar a estos niños lo antes posible.

El tratamiento inicial es la rehabilitación vesical y el tratamiento farmacológico con anticolinérgicos y desmopresina. Sin embargo, en muchos casos, la mejoría es parcial o temporal y, a veces es mal tolerado, llevando incluso, a abandono terapéutico. En caso de fracaso terapéutico se ha visto que la toxina botulínica puede ser un tratamiento efectivo de segunda línea.

La BTA se ha usado desde 1990 en adultos con vejiga neurógena y, ha sido a partir del 2000 cuando se presentó el primer estudio (Schulte-Baukloh et al.) demostrando la eficacia del BTA en niños con esta misma patología. Desde entonces, está demostrada su efectividad en este tipo de pacientes. Actualmente, se conoce que la hiperactividad del detrusor es la alteración del tracto urinario inferior más sensible a las inyecciones de BTA. A raíz de esto, su uso está indicado también, en pacientes no neurogénicos tanto adultos como niños, siendo la literatura escasa en estos últimos.

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de nuestra experiencia con la inyección intravesical de BTA en el manejo de niños con síndrome enurético que han sido resistentes al tratamiento convencional.

## **Materiales y Métodos:**

Se realizó una revisión retrospectiva de 12 pacientes pediátricos, con una media de edad de 13 años (rango 8-18) que recibieron 16 inyecciones de BTA intradetrusor entre Enero del 2008 y Junio del 2010. Todos los pacientes presentaban detrusor hiperactivo, diagnosticado mediante estudio urodinámico, resistente al tratamiento anticolinérgico.

Todos los pacientes fueron tratados previamente con medidas higiénico-dietéticas y, todos, presentaban incontinencia urinaria diurna y nocturna como parte de su síndrome enurético.

Antes del tratamiento, los padres de los pacientes firmaron un consentimiento informado. Se realizó una revisión completa de la historia clínica y de la exploración física. El estudio preoperatorio incluía un examen de orina, estudio urodinámico y un diario miccional de 3 días continuos que contenía el número de micciones y episodios de urgencia e incontinencia urinaria diaria.

El estudio urodinámico fue realizado por un sólo técnico. La presión intravesical fue medida usando un catéter de doble lumen de 6Fr y la presión abdominal, usando una sonda rectal con balón. La velocidad de llenado vesical fue de 10ml/min con suero salino a 36°C. El tratamiento anticolinérgico fue suspendido en todos los pacientes antes de la cirugía pensando que podrían enmascarar la eficacia real del tratamiento con BTA. Se administró antibiótico profilaxis con cefuroxima prequirúrgico según protocolo del centro.

La cirugía se realizó bajo anestesia general en posición de litotomía con un cistoscopio compacto de 9.5Fr con aguja de 5 Fr Bonee Coloplast®. La dosis usada fue de 100UI de BTA. El producto fue diluido en 10cm<sup>3</sup> de solución salina. Bajo cistoscopia guiada se realizaron 20 punciones del detrusor, de 0.5ml cada una, preservando el área trigonal. Se dejó una sonda uretral en todos los pacientes, la cual fue retirada al día siguiente cuando, en ausencia de complicaciones, los pacientes eran dados de alta con 5 días de antibiótico domiciliario.

Se hizo seguimiento de los pacientes dos semanas después para evaluar complicaciones tempranas. Dos meses después de la cirugía se realizó un diario miccional y estudio urodinámico con el fin de compararlos con los estudios previos al tratamiento quirúrgico.

Siguiendo los criterios de mejoría del comité de “estandarización” de la Sociedad Internacional de la Continencia en Niños (ICCS), para valorar el éxito del tratamiento<sub>(Anexo1)</sub>, se definió a los pacientes que respondieron completamente al mismo como aquellos que indicaron que el número de noches húmedas había disminuido en un 90% o más y no presentaban síntomas diurnos (urgencia e incontinencia). Los que respondieron parcialmente, aquellos que indicaban una disminución del 50% al 89% en el número de noches húmedas y descenso del 50% de la urgencia e incontinencia diurna y, los no respondedores, aquellos que indicaban una disminución del 0% al 49% en el número de noches húmedas.

En los casos de respuesta parcial se añadió anticolinérgicos, ya que actuaban sinérgicamente junto a la toxina botulínica.

Si el paciente se encontraba estable clínicamente, el control se realizaba dentro de los siguientes 4-6 meses con un diario miccional, para la evaluación de los síntomas. En caso de empeoramiento de los síntomas irritativos o incontinencia diurna o nocturna, se practicaba una nueva urodinamia para repetir las inyecciones de BTA.

Los datos descriptivos fueron evaluados mediante parámetros epidemiológicos. Para comparar los resultados del estudio urodinámico previo y posterior a la cirugía, se utilizó un T test.

## **Resultados:**

Se aplicaron 16 inyecciones endoscópicas de toxina botulínica al detrusor en 12 pacientes con síndrome enurético resistente al tratamiento. En un 80% se consiguió una respuesta completa tras una inyección (continencia total diurna y nocturna, sin más episodios de urgencia) (Gráfico 1).

El número de micciones diarias antes del tratamiento fue de 10/día, dos meses después del tratamiento fue 5/día y 6 meses después fue 7/día (Tabla 1). En 9 pacientes, tras una inyección de BTA, desapareció la hiperactividad del detrusor con resolución total de las contracciones inhibidas. En dos pacientes, observamos alguna contracción involuntaria del detrusor durante el llenado vesical a presiones máximas bajas. El aumento promedio de la capacidad vesical fue de 57% ( $p < 0.001$ ), la reducción media de la presión máxima del detrusor fue de 29cmH<sub>2</sub>O en todos los pacientes y la acomodación vesical aumentó 10ml/cmH<sub>2</sub>O (Tabla 2). 20% de los pacientes, presentaron una respuesta parcial, con escapes nocturnos ocasionales pero mejoría de la urgencia e incontinencia diurna. Todos los pacientes que respondieron completamente, se curaron a los 12 meses del tratamiento, 3 respondedores parciales precisaron una segunda inyección 6 meses después de la primera y 1 paciente precisó una tercera. En los respondedores parciales, añadimos anticolinérgicos para trabajar sinérgicamente mediante diversos mecanismos con el BTA. 2 de ellos respondieron mucho mejor después de la segunda inyección con gran mejoría de los síntomas. El paciente que precisó una tercera inyección se curó después de un año y medio de la primera.

La única complicación post operatoria registrada fue una retención aguda de orina que necesitó cateterismo intermitente por un mes.

Todos estos pacientes tuvieron un seguimiento medio de 7 años sin mostrar ninguna recurrencia de los síntomas.

## **Discusión:**

La toxina botulínica A (BTA) fue descubierta por primera vez al final de los años 1700s y fue utilizada después para propósitos medicinales en 1897 por Van Ermegam. Es una proteína con doble cadena polipeptídica producida por el *Clostridium Botulinum* (bacteria anaerobia gram+). Su mecanismo de acción es el bloqueo neuromuscular presináptico temporal de manera específica y localizada, impidiendo la liberación de Acetilcolina (Ach) e interfiriendo con el impulso nervioso, lo cual disminuye la contractibilidad muscular y genera una parálisis flácida pero reversible en el músculo <sup>(Anexo 2)</sup>. Este efecto, usualmente se sostiene durante 1-3 meses, después de lo cual empiezan a brotar nuevos axones terminales.

A pesar de su limitada aprobación por parte de la FDA, son muchas las especialidades que utilizan esta toxina para tratar distintas enfermedades. Los urólogos, han expandido el uso de la BTA, sobretodo en la neurourología. No sólo la usan para el tratamiento de la vejiga hiperactiva y disinergia esfinteriana, sino también, para disminuir el aumento crónico de la tonicidad del piso pélvico y como tratamiento del dolor secundario a la cistitis intersticial. Al parecer, la BTA tiene también un efecto analgésico en la inflamación crónica a través del efecto en las fibras C, sustancia P y glutamato. En pediatría, se reportó su uso por primera vez en 1997 por Steinhardt et al., en una niña de 7 años con ITUs recurrentes de origen no neurógeno, resistente al tratamiento convencional. La niña presentaba una dilatación uretral importante (demostrada por CUMS) secundaria a vaciado disfuncional. Le inyectaron 20 unidades en total en cuatro sitios del esfínter externo y, tras 18 meses, la paciente estaba libre de infecciones y sin tratamiento antibiótico. Subsecuentemente, son varios los grupos que han reportado su experiencia con inyecciones de BTA para vaciados disfuncionales.

En la literatura pediátrica, se enfoca el uso de BTA en vejigas neurógenas y no neurógenas. La sustancia se usa para tratar altas presiones vesicales e incontinencia debido a contracciones no inhibidas y disfunción esfinteriana. Dado que la efectividad y seguridad de la BTA se continúa demostrando, los urólogos pediátricos están empezando a aceptar a la BTA en el tratamiento de pacientes con vaciado disfuncional refractario/incontinencia diurna y, disinergia no neurogénica del esfínter externo e interno.

El síndrome enurético se define, según la ICCS, como “ niños con enuresis nocturna asociada a síntomas de disfunción del tracto urinario bajo”. Está documentado que un 15-30% de niños con enuresis, pueden experimentar incontinencia diurna. Y, aproximadamente, en un 20-40% de ellos, habrá repercusión sobre su conducta.

El tratamiento, se basa normalmente, en medidas higiénico dietéticas para tratar el estreñimiento (en caso de estar presente), uroterapia y biofeedback, tratamiento de la enuresis nocturna (si persiste) con alarmas y/o desmopresina y/o tratamiento médico con anticolinérgicos para tratar la hiperactividad vesical. Sin embargo, hay casos, como en nuestro estudio, en los que este manejo no es suficiente (resistencia al tratamiento) y se ha de buscar otra solución al problema, como el uso inyecciones de BTA intradetrusor.

Revisiones sistemáticas sobre el síndrome enurético resistente al tratamiento médico tratados con BTA, apoyan los resultados aceptables obtenidos con el mismo, aunque, la ausencia de estudios randomizados controlados hacen que la validez del tratamiento siga incompleto. Sin embargo, es importante recalcar la ausencia de efectos adversos sistémicos en los niños tratados con BTA.

En nuestra muestra poblacional, todos los pacientes y/o sus padres explicaron una mejoría clínica, con la disminución o desaparición de los episodios de incontinencia. Estos resultados, son comparables con los reportados por Hoebeke et al.<sup>(16)</sup> en un estudio prospectivo con 21 pacientes (10 varones, 11 mujeres) con hiperactividad del detrusor resistente al tratamiento, a quienes se les inyectó cistoscópicamente, 100UI de BTA intradetrusor. De los 15 pacientes que fueron seguidos por más de 6 meses, 9 tuvieron una respuesta completa con una sola inyección y 3, una respuesta parcial. De los 3 respondedores parciales, 1 respondió completamente a una segunda inyección. En los reportes de P. León et al.<sup>(7)</sup>, en los que se estudió prospectivamente a 8 niños (5 mujeres, 3 varones) con síndrome enurético resistente al tratamiento e hiperactividad del detrusor validado por urodinamia, se observó una respuesta completa al tratamiento con BTA en 6 pacientes (75%), seis semanas tras la inyección. No presentaron ningún efecto adverso y la calidad de vida de los pacientes y sus familias, mejoró notablemente.

Respecto al estudio urodinámico, se demostró una mejoría en la capacidad y acomodación vesical así como en la reducción de la presión pico del detrusor. Resultados similares se encontraron en diferentes artículos revisados. En el estudio de Hoebeke et al.<sup>(16)</sup>, se comprobó en los 9 pacientes que respondieron completamente al tratamiento, que la capacidad vesical había aumentado en un 61% (de 167 a 271ml). Al igual, en el estudio de P. León et al.<sup>(7)</sup>, se demostró una mejoría precoz de la acomodación vesical en la mitad de los casos y, tras un año de seguimiento, en todos los casos (de 12 a 61%). Las contracciones no inhibidas disminuyeron de manera constante en frecuencia e intensidad y, la capacidad vesical incrementó en el 100% de los casos, con una ganancia media de 78ml (rangos de 15ml a 160ml).

Una diferencia encontrada en nuestro trabajo con resultados en la literatura, es el tiempo de duración del efecto del BTA. En estudios en adultos, se ha demostrado que el efecto de la inyección de BTA es temporal. En nuestro estudio, todos los pacientes que respondieron completamente (80%), presentaron un duración del efecto mayor a los 12 meses. Informes antiguos del uso de BTA en niños con vejiga neurógena demostraron un efecto que duró 10 meses. Tal vez, el hecho de que el tratamiento sea usado para un desorden que expresa un retraso en la maduración de la función del detrusor más que una anomalía estructural, sea lo que permita un efecto mayor y más duradero. La inhibición de la hiperactividad puede que permita la maduración de la función del detrusor.

Es posible, que algunos niños necesiten múltiples inyecciones, como es el caso de los pacientes restantes en nuestro trabajo, por lo que definir la dosis de BTA es importante. Se sabe que con inyecciones repetidas, se crea una resistencia a la toxina en algunos pacientes. Los humanos podemos crear anticuerpos a la neurotoxina del BTA o a proteínas asociadas a la misma. Se ha visto que a menores intervalos de tiempo entre dosis y a mayores dosis, hay mayor posibilidad de resistencia. Por ello, es recomendable dejar al menos 3 meses de intervalo entre dos tratamientos y usar la menor dosis

efectiva. Eso último, sea tal vez, el mayor reto, ya que al día de hoy, la dosis utilizada en niños sigue siendo determinada empíricamente.

Otro aspecto importante a enfatizar fue la ausencia casi total de efectos adversos. Sólo se presentó un caso de retención urinaria aguda, la cual precisó de cateterismo intermitente (CIL) durante un mes. Posteriormente, la paciente recuperó la micción espontánea. No hemos logrado identificar factores pre o perioperatorios que nos permitan evitar este efecto adverso en los demás pacientes. Sin embargo, Schulte-Baukloh et al., en un estudio hecho en adultos con vejiga hiperactiva, sugieren que este riesgo se puede disminuir inyectando bajas dosis adicionales de BTA en el esfínter externo.

No hay reportes en la literatura sobre factores determinantes que predigan la ocurrencia de un gran residuo postmiccional o de retención aguda de orina tras la inyección de BTA. Un bajo  $Q_{max}$ , una baja presión isovolumétrica y un bajo índice de contractibilidad vesical han sido reportado como factores de riesgo para un vaciamiento vesical incompleto.

A pesar de ser una complicación poco común, genera un riesgo potencial para que muchas familias y/o pacientes no estén dispuestos a aceptar el tratamiento, para evitar el CIL en niños que nunca han precisado del mismo. Por otro lado, la BTA ha probado ser una alternativa segura a tratamientos quirúrgicos alternativos, por lo que puede ser ofrecida a los pacientes y sus familias. No se han descrito otras complicaciones en niños.

Para concluir, este trabajo presenta ciertas limitaciones que han de ser tenidas en cuenta. En primer lugar, es un estudio retrospectivo y con una muestra poblacional pequeña. Y, en segundo lugar, la mejora en la calidad de vida no fue medida mediante cuestionarios validados. Finalmente, creemos que es necesario un seguimiento a largo plazo para ver la evolución de los pacientes. Sin embargo, el estudio provee datos que apoyan la efectividad y seguridad del tratamiento con BTA.

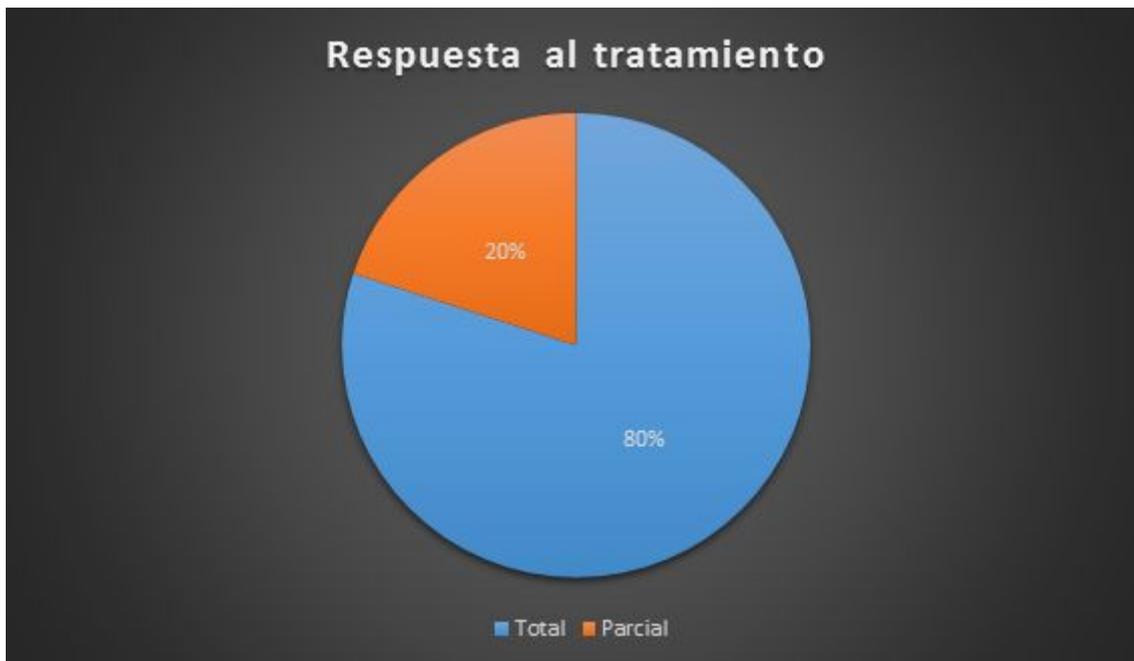
### **Conclusiones:**

En nuestra experiencia y teniendo en cuenta otros estudios, la inyección del detrusor con BTA reduce el número de micciones diarias, permitiendo a los pacientes conseguir la continencia y el aumento de la capacidad y acomodación vesical, en niños afectados de síndrome enurético resistente al tratamiento médico durante un tiempo aproximado de 9 a 12 meses. Aunque su eficacia es temporal, la calidad de vida de los pacientes como de sus familiares, se ve positivamente afectada. Además, es bien tolerado y presenta escasos efectos adversos. El tratamiento con BTA puede ser utilizado como una alternativa segura y efectiva a procedimientos más invasivos, cuando fallen los tratamientos de primera línea.

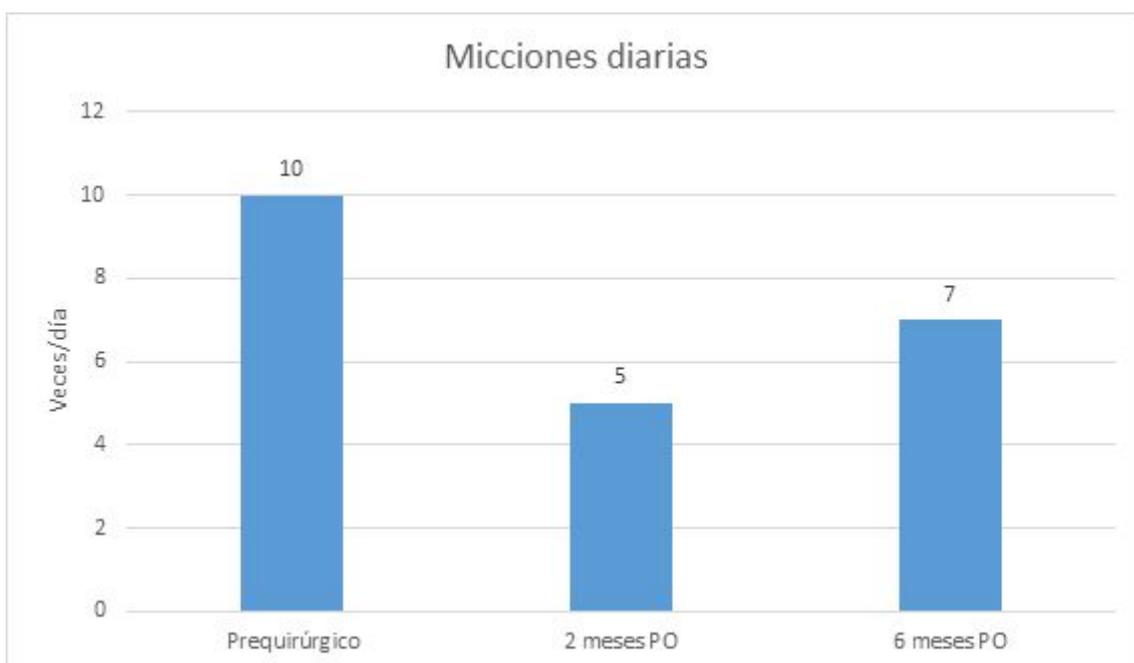
### **Futuras líneas de investigación o de trabajo:**

En el futuro, se deberían realizar estudios controlados aleatorizados que provean datos más consistentes sobre el producto, sus modalidades de uso, efectividad y consecuencias a largo plazo, de manera que tal vez, algún día se pueda utilizar de manera precoz en el tratamiento de niños con síndrome enurético resistente al tratamiento convencional y, sobretodo, afectación social.

## Índice de ilustraciones, gráficos, tablas



**Gráfico 1.** El 80% (9) de los pacientes respondieron totalmente al tratamiento con una inyección de BTA, mientras que el 20% (3), respondieron parcialmente, con dos inyecciones de BTA, salvo uno que precisó tres.



**Tabla 1.** Se puede observar la tendencia en el tiempo a la disminución en las micciones diarias tras el tratamiento con BTA.

### PATRÓN URODINÁMICO

Capacidad Vesical	↑ 57%
Presión máxima del Detrusor	↓ 29cmH2O
Acomodación Vesical	↑ 10ml/cmH2O

**Tabla 2.** Evidencia de mejoría en patrones urodinámicos de control tras el tratamiento con BTA

## **Bibliografía:**

1. Brubaker Linda. Urgency: The cornerstone symptom of overactive bladder. *Urology*. 2004;64(Suppl 6A):12-16.
2. Irwin DE, Milsom I, Hanskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50:1306-14.
3. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:24e6. □
4. Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, Schmidt D, Gaul D, Hauri D. Botulinum A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury. A new alternative to medical and surgical procedures? *Neurourol Urodyn* 1999;18:401e2. □
5. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002;59:325e7 [discussion: 327e8]. □
6. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 171: 845–848 . (2004)
7. León P, Jolly C, Binet A, Fiquet C, et al. Botulinum toxin injections in the management of non-neurogenic overactive bladders in children . *Journal of Pediatric Surgery* 49 (2014) 1424–1428.
8. Dobremez E, Llanas B, Shao E, et al. Indications and results of intradetrusor of botulinum toxin type A injections in children. *Prog Urol* 2008;18:168–71.
9. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol* 2005;15:264–7. □
10. Saeed Shakeri, Reza Mohammadian, Alireza Aminsharifi, Ali Ariafar, Jalal Vaghdashti, Maryam Yazdani, Mahnza Yadollahi, Vahid Emadmarvasti, Amir Baharikhoo. Success Rate and Patients Satisfaction Following Intradetrusor Dysport Injection in Patients with Detrusor Overactivity: A Comparative Study of Idiopathic and Neurogenic Types of Detrusor Overactivity. *Urology Journal* 2014 Vol 11 No 1: 1289-1295.
11. Hassouna T, Gleason JM, Lorenzo AJ. Botulinum Toxin A's Expanding Role in the Management of Pediatric Lower Urinary Tract Dysfunction. *Curr Urol Rep* (2014) 15:426.
12. Sager C, Burek C, Bortagaray J, Corbetta JP, et al. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatr Surg Int* (2014) 30:79–85.
13. Kajbafzadeh AM, Nikfarjam L, Mahboudi A et al (2010) Anti- body formation following botulinum toxin type A (Dysport) injection in children with intractable bladder hyperreflexia. *J Urol*. Doi10.1016 / J. urology. 2010.03.023
14. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):919-26.

15. Luis Miguel Rodríguez Fernández, Salvador Gracia Manzano. Diagnóstico y tratamiento de la enuresis nocturna.  
[http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10\\_3.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_3.pdf)
16. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke A. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *The Journal of Urology* (2006) 176: 328-331
17. Schulte-Baukloh H, Weib C, Stolze T, Herholz J, Stürzebecher B, Miller K, Helmut H. K. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *European Urology* 48 (2005) 984-990
18. Landau Dyer L, Franco I. Botulinum toxin-A therapy in pediatric urology: indications for the neurogenic and non-neurogenic neurogenic bladder. *The Scientific World Journal* (2009) 9, 1300-1305
19. Franco I, Von Gontard A, De Gennaro M, the members of the International Children's Continence Society. *JPU* (2013) 9, 234-243
20. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Stürzebecher B, Helmut H. Botulinum toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology*, Volume 66, Issue 1, July 2005, Pages 82-87
21. Hann-Chorng Kuo. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity?. *Urology*, Volume 68, Issue 5, November 2006, Pages 993-997
22. Vricella GJ, Campigotto M, Coplen DE, Traxel EJ, Austin PF. Long-term efficacy and durability of botulinum-A toxin for refractory dysfunctional voiding in children. *J Urol*. 2014 May;191(5 Suppl):1586-91
23. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):177-85
24. Joseph J. Janicki, Michael B. Chancellor, Jonathan. Potential Effect of Liposomes and Liposome-Encapsulated Botulinum Toxin and Tacrolimus in the Treatment of Bladder Dysfunction. *Toxins* 2016, 8(3), 81

## **Apéndice y/o Anexos**

### **Anexo 1.**

#### **Criterios de mejoría del ICSS**

El Comité de “estandarización” de la Sociedad Internacional de la Continencia en Niños (ICCS) recomienda utilizar la siguiente terminología cuando se quieran evaluar los distintos tratamientos de la enuresis

Para valorar el éxito inicial:

- No respuesta: Disminución del 0% al 49% en el número de noches húmedas
- Respuesta parcial: Disminución del 50% al 89% en el número de noches húmedas
- Respuesta: Disminución del 90% o mayor en el número de noches húmedas
- Respuesta completa: Disminución del 100% en el número de noches húmedas o menos de una noche húmeda al mes.

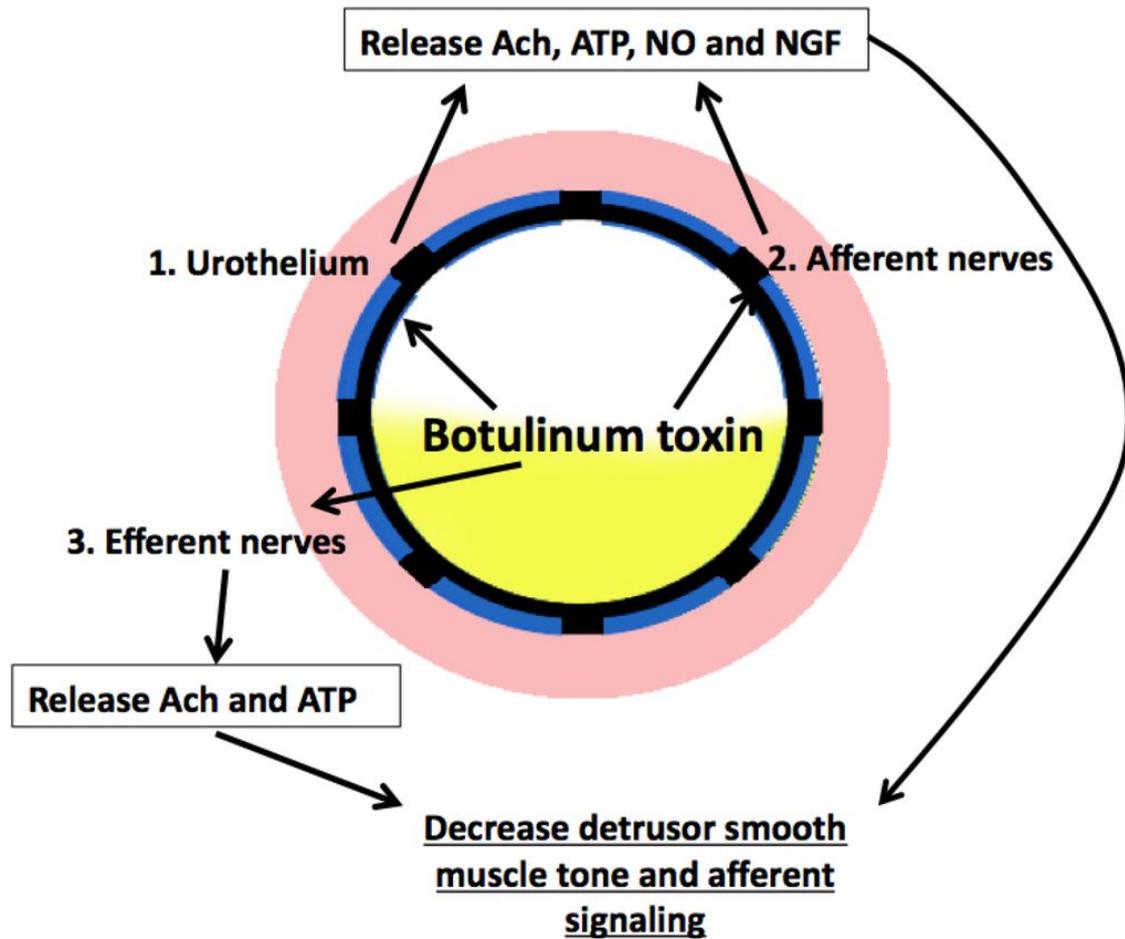
Para valorar el éxito a largo plazo:

- Recaída: Reparición de una o más noches húmedas al mes
- Éxito mantenido: Ausencia de recaída en los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento
- Éxito completo: Ausencia de recaída en los 2 años siguientes a la interrupción del tratamiento

**Anexo 2.**

Joseph J. Janicki, Michael B. Chancellor, Jonathan. "Potential Effect of Liposomes and Liposome-Encapsulated Botulinum Toxin and Tacrolimus in the Treatment of Bladder Dysfunction". *Toxins* 2016, 8(3), 81

Summary of botulinum toxin effects via intravesical instillation. Potential sites of activity with intravesical instillation of liposomal formulation of botulinum toxin include: 1. Urothelium, 2. Afferent nerves, 3. Efferent nerves.



### Anexo 3.

Tipo de técnica de inyección de BTA intradetrusor, respetando el trigono, en 25 puntos de acuerdo con las prácticas más recomendadas en la literatura. En nuestro caso, eran sólo 20 puntos.

