



TÍTULO

USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA INTRAVESICAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS. PRESENTACIÓN DE NUESTRA
EXPERIENCIA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

AUTOR

Francisco Valle Díaz de la Guardia

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2020

Tutora Mercedes Nogueras Ocaña
Curso *Máster Universitario Propio en Urología Pediátrica (2018/19)*
© Francisco Valle Díaz de la Guardia
© De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha 2019
documento



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 licenciadore (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.*

**USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA INTRAVESICAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

**PRESENTACIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

Francisco Valle Díaz de la Guardia

Master en Urología Pediátrica. Universidad Internacional de Andalucía.

Tutora: Mercedes Nogueras Ocaña

Introducción.

La toxina botulínica (BT) es una neurotoxina producida por el anaerobio facultativo *Clostridium botulinum* que actúa sobre el sistema nervioso periférico bloqueando la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas presinápticas.

Su uso en patología funcional vesical en adultos está ampliamente extendido en la actualidad. Habitualmente en segunda línea tras fracaso de los tratamientos habituales para vejiga hiperactiva (1).

En Urología Pediátrica desde hace varios años se viene también utilizando en pacientes con hiperactividad vesical tanto de origen neurogénico como no neurogénicos (2). En las distintas series publicadas ha demostrado su alta tasa de éxito y su seguridad. Sin embargo aún no están definidos conceptos muy importante en relación a este tratamiento: cuál es el mejor momento para su indicación, cuáles son los pacientes que mejor responden a este tratamiento, qué dosis es la más efectiva, cuántas inyecciones son necesarias para lograr resultados permanentes, etc.

En este trabajo presento nuestra experiencia inicial con toxina botulínica en niños con dos casos, uno neurogénico y otro con vejiga hiperactiva idiopática. Además he realizado una revisión bibliográfica sobre el tema que expondré en la discusión.

Material y métodos:

Presentación de dos casos clínicos del Servicio de Urología del Hospital San Cecilio de Granada de pacientes con sintomatología y complicaciones derivadas de la presencia de contracciones persistentes del detrusor que no respondían a tratamiento convencional. Se presenta historia clínica, pruebas diagnósticas, estudio urodinámico (EUD) y evolución tras el tratamiento con toxina botulínica.

Revisión bibliográfica en base de datos Pubmed de artículos relacionados con el tratamiento intravesical con toxina botulínica analizando número de pacientes, dosis utilizada, resultados y evolución.

Resultados. Casos clínicos.

Caso 1: Vejiga neurógena.

Paciente de 5 años diagnosticado de vejiga neurógena secundaria a mielomeningocele lumbar intervenido de recién nacido. Asocia cierto grado de impotencia funcional en miembros inferiores requiriendo férulas de apoyo. Sometido a drenaje ventrículo-peritoneal.

Presenta polaquiuria, frecuencia urinaria diaria <1 hora, urgencia con incontinencia, micciones de escaso volumen y pañal nocturno que siempre aparece húmedo. Ecografía de aparato urinario con leve ectasia de tracto urinario superior bilateral, vejiga sin alteraciones con residuo moderado.

Se realiza estudio urodinámico en el que se observa flujo muy bajo con residuo de 100 cc, ondas de contracción del detrusor de alta presión y micción involuntaria con flujo muy bajo y alta presión del detrusor. Ante estos hallazgos comienza con cateterismos intermitentes y tratamiento anticolinérgico (oxibutinina oral).

Se mantiene controlado durante varios años con leve empeoramiento clínico que requiere aumento progresivo del número de cateterismos (de 3 iniciales llegando a 5 diarios) hasta los 11 años de edad en los que se observa aumento de los escapes entre cateterismos y varios episodios de ITU.

Se realiza nuevo EUD presentando: capacidad vesical total: 127 ml; presión vesical de apertura: 91 cmH₂O. Alta presión detrusor de fuga, disinergia vésico-esfinteriana y micción descompensada. Se solicita CUMS que nos informa de reflujo vésico-ureteral bilateral.

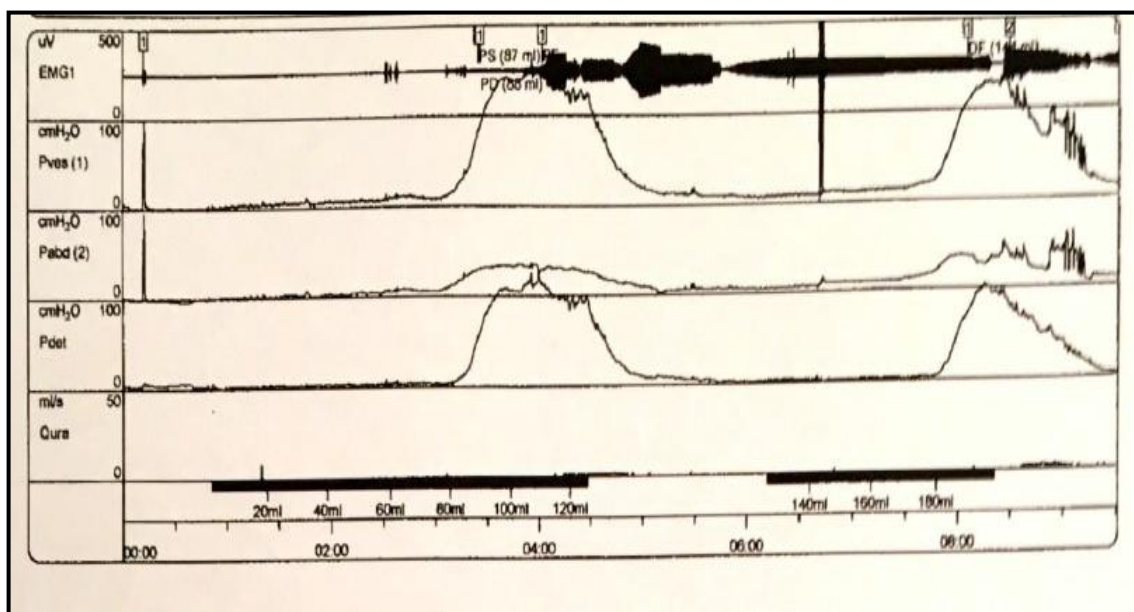


Figura 1. Estudio urodinámico en fase de llenado pretratamiento con toxina botulínica.

Ante el fracaso del tratamiento habitual (anticolinérgicos más cateterismos intermitentes) con presencia de escapes entre los cateterismos, se decide tratar mediante inyección de toxina botulínica. Se realizan 30 punciones de 1 cc respetando triángulo con una dosis total de 200 UI.

Estudio urodinámico postintervención: capacidad vesical total 222 ml. Presión del detrusor en pico de flujo: 76 cm H₂O. Mejoría global de la

acomodación y capacidad vesical. Mejoría clínica asociada con ausencia de escapes e ITU.

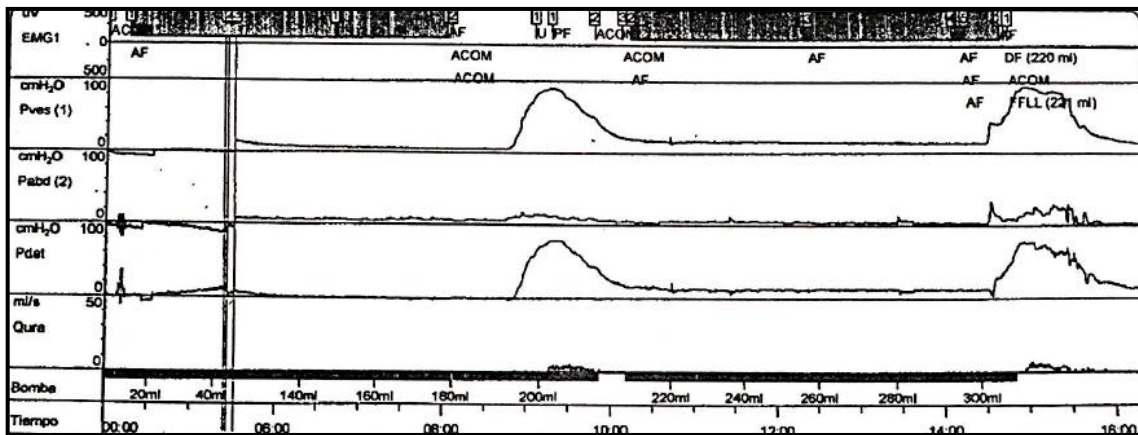


Figura 2. Estudio presión –flujo control tras tratamiento vesical con toxina botulínica.

A los 15 años se encuentra en tratamiento con anticolinérgico y cateterismos intermitentes (CI). Cistouretrografía con ausencia de reflujo y vejiga trabeculada. Se realiza estudio urodinámico en el que se observan ondas de contracción del detrusor de muy alta presión acompañadas de deseo miccional y fuga de orina. Presión de fuga del detrusor muy alta (alto riesgo de reflujo). Vaciado con parámetros de obstrucción severa de origen funcional.

Se programa para nuevo tratamiento con inyección intravesical de toxina botulínica (2ª inyección). Se realizan 30 inyecciones con un total de 300 UI.

Mejoría clínica posterior sin escapes entre sondajes y mejoría de los parámetros urodinámicos. En las pruebas de imagen se observa un tracto

urinario superior de aspecto ecográfico normal. La función renal se ha conservado correctamente en toda la evolución del paciente sin alteraciones analíticas de interés.

Caso 2: Hiperactividad del detrusor de origen idiopático o no neurogénico.

Paciente de 1 año sin antecedentes neurológicos de interés que presenta una infección del tracto urinario y es diagnosticado de reflujo vésicoureteral (RVU) derecho grado 1 con función diferencial normal según renograma.

Comienza profilaxis antibiótica y seguimiento. A los 4 años de edad sufre varios episodios de pielonefritis con dilatación pielocalicial bilateral en ecografía diagnosticándose RVU derecho grado IV e izquierdo grado V por lo que se programa para inyección submeatal bilateral con macroplastic® con persistencia del RVU en cistografía de control a los 6 meses. Se realiza nueva inyección submeatal bilateral con Deflux® sin éxito.

A los 6 años se repite renograma con resultado normal y se realiza estudio urodinámico (EU) en el que se observa hiperactividad del detrusor durante la cistomanometría de llenado con ondas de alta presión (máxima presión del detrusor (MPD) 93 cm H₂O), causantes del RVU bilateral; y capacidad vesical cistomanométrica (CVC) de 111 ml.

Asocia escapes diurnos frecuentes y urgencia por lo que se inician medidas generales para corregir hábito miccional y tratamiento anticolinérgico que no logra la resolución completa del cuadro clínico.

Se decide tratamiento en segunda línea con toxina botulínica. Se le aplicó inyección de toxina botulínica tipo A intravesical, 200 UI distribuidas en 30 punciones, sin infiltrar el triángulo.

Se realiza cistografía isotópica de control a los 6 meses del tratamiento en la que se observa desaparición del RVU bilateral y EU en el que no se aprecian ondas de hiperactividad en la cistomanometría de llenado con CVC de 341 ml y MPD de 26 cmH₂O.

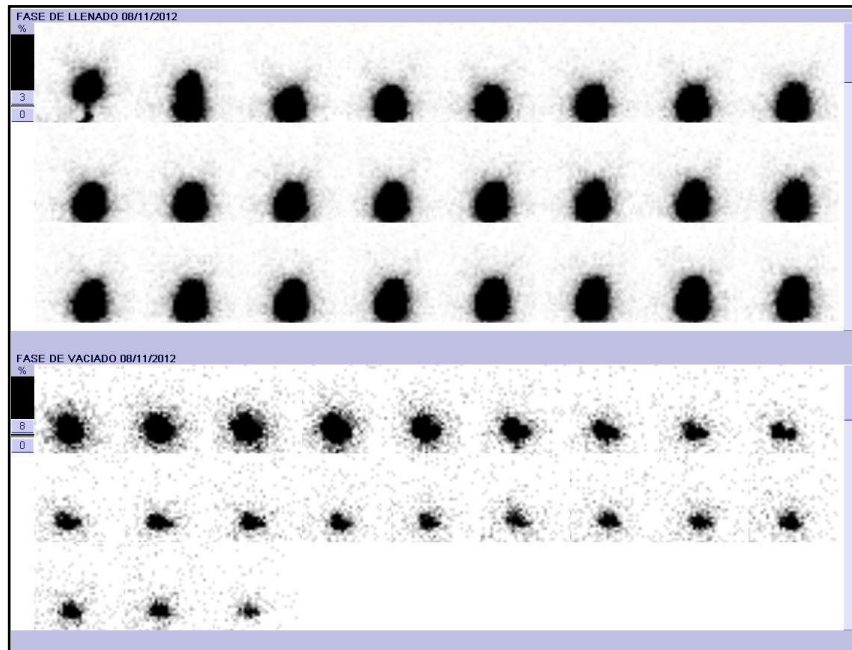


Imagen 1. Cistogammagrafía con ausencia de reflujo vésico-ureteral.

A esto se asocia una mejoría clínica evidente con ausencia de infecciones de orina y disminución de la urgencia miccional y de los escapes.

A los 12 meses se realiza nuevo EU en el que se aprecian ondas de hiperactividad vesical de moderada intensidad en la cistomanometría de llenado con CVC de 164 ml y MPD de 62 cmH₂O. Se decide aplicar una 2ª dosis de inyección de toxina botulínica tipo A (200 UI repartidas en 30 punciones).

A los 6 meses de la 2ª inyección se realiza EU donde no se aprecian ondas de hiperactividad vesical en la cistomanometría de llenado.

En el control al año de la 2ª inyección el EU manifiesta pequeñas ondas de hiperactividad vesical en la cistomanometría de llenado (CVC 95 ml, PMD 63 cmH₂O) y se realiza nueva cistografía donde se observa RVU derecho grado I, por lo que se aplica una 3ª inyección de toxina botulínica tipo A (200 UI, 30 punciones).

En el control de los 6 meses tras dicha 3ª inyección no se observa RVU en la CUMS ni ondas de hiperactividad vesical en el EU, presentando una PMD de 33 cmH₂O y una CVC de 260 ml.

En la actualidad con 10 años de edad presenta clínica leve de urgencia sin escapes ni episodios de infección urinaria.

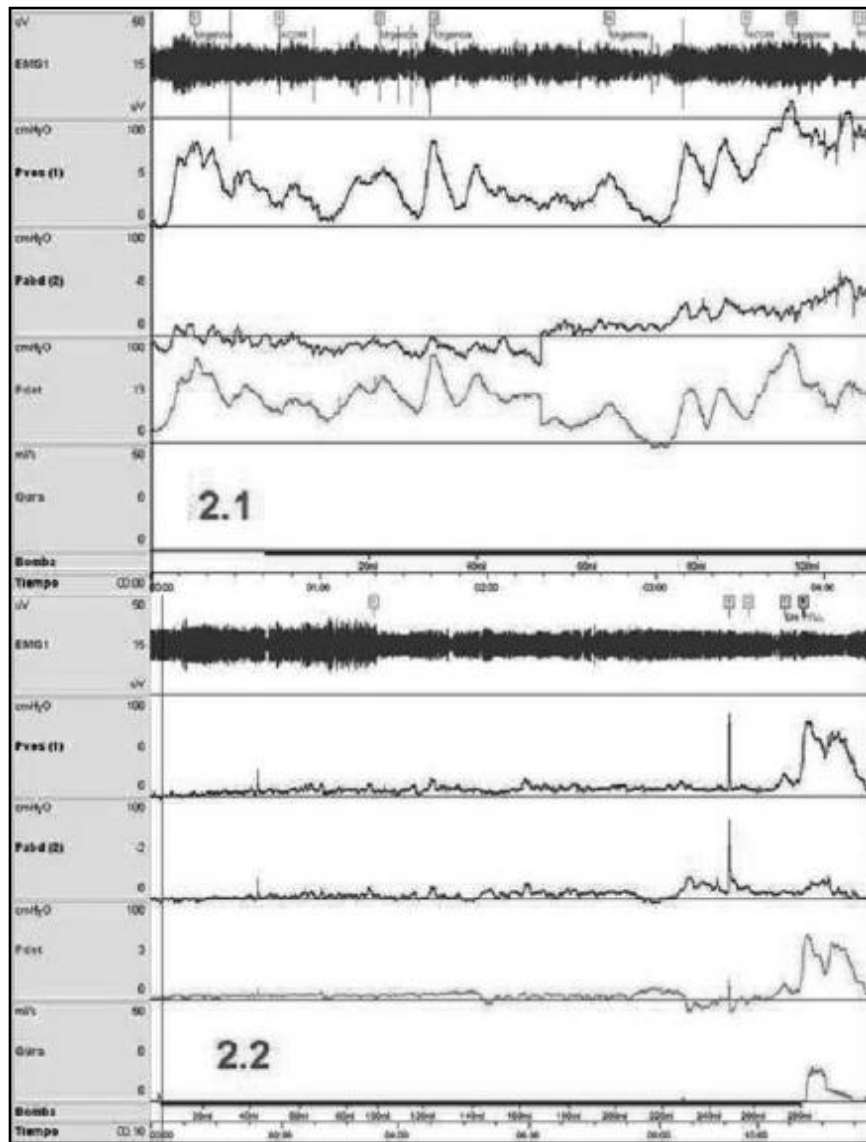


Figura 3. Estudio urodinámico previo y posterior a los tratamientos.

DISCUSIÓN

La inyección de toxina botulínica A se utilizó por primera vez en urología por Dykstra et al. (3) en el tratamiento de la disinergia del detrusor-esfínter observado en pacientes con lesión medular. Más tarde, Schurch et al. (4) informaron resultados exitosos en el tratamiento del detrusor hiperactivo neurogénico con inyección de toxina botulínica-A por vía intravesical.

Se han descrito diversos **mecanismos de acción** de la toxina botulínica a nivel vesical basados en su capacidad para bloquear la liberación presináptica de acetilcolina en la placa motora y así producir una parálisis del músculo.

Destaca el trabajo de Top en 2016 (5) en el que se planteó determinar el valor del factor de crecimiento nervioso urinario (NGF), factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGF-Beta-1) y el inhibidor tisular de la matriz de metaloproteinasa 2 (TIMP-2) en la orina de niños con mielodisplasia así como su relación con la respuesta al tratamiento con toxina botulínica.

En las muestras de orina de los pacientes se detectó una disminución significativa en los niveles urinarios de TGF-Beta-1 y NGF después de las inyecciones de toxina botulínica, en comparación con los niveles preoperatorios ($P < 0.05$). Los niveles de TIMP-2 también tienden a disminuir después de las inyecciones, pero esto no fue estadísticamente significativo en comparación con los niveles preoperatorios.

Schulte-Baukloh en 2013 (6) comparan biopsias vesicales de pacientes sometidos a cistoplastias de aumento observando una disminución

de los receptores muscarínicos en aquellos niños que habían sido sometidos a tratamiento con toxina botulínica.

En cuanto a su **aplicación clínica** Popat et al. (7) publican uno de los primeros estudios con toxina botulínica (en pacientes no pediátricos) en un estudio comparativo entre pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica e idiopática demostrando una mejoría similar en ambos grupos en cuanto a un incremento de la capacidad vesical cistomanométrica, un descenso de la presión máxima del detrusor, de la frecuencia miccional y de los episodios de urgencia e incontinencia urinaria, concluyendo que el uso de la toxina botulínica tipo A es igual de eficaz en ambos grupos de pacientes tras la primera inyección.

Karsenty et al. (8) publican una revisión de 18 artículos evaluando la eficacia y los efectos adversos de la toxina botulínica en adultos. La mayoría de los trabajos incluidos en la revisión presentan una mejoría clínica significativa de hasta el 80% de los pacientes, favoreciendo un aumento de la capacidad vesical cistomanométrica y de la acomodación así como un descenso de la presión máxima del detrusor de hasta 40 cmH₂O. Los efectos adversos se resumen en un 20% aproximadamente de infección urinaria y un 10% de dolor en la zona de la punción. Por tanto se concluye de este trabajo que la toxina botulínica es un tratamiento seguro y eficaz en la vejiga hiperactiva.

La Guía de la Asociación Europea de Urología en su edición de 2019 recomienda el uso de la toxina botulínica para pacientes pediátricos con patología vesical no neurogénica en su capítulo de desórdenes del tracto urinario inferior como medicamentos no autorizados en niños, que solo debe ofrecerse en centros experimentados para casos de resistencia a la terapia habitual (terapia conductual y anticolinérgicos) y tras una reevaluación previa que puede incluir videourodinámica y resonancia magnética de la columna lumbosacra.

En los casos de mielodisplasia, causa más frecuente de vejiga neurógena en niños, la Asociación Europea de Urología recomienda su uso en pacientes con hiperactividad del detrusor junto con los anticolinérgicos y los cateterismos intermitentes para aquellos casos con fallo clínico o deterioro del aparato urinario superior.

Según los estudios revisados por este panel de expertos, en los niños se pudo lograr la continencia en el 32-100% de los pacientes, una disminución en la presión máxima del detrusor del 32% al 54% y un aumento de la capacidad cistométrica máxima del 27% al 162%.

La toxina botulínica A parece ser más efectiva en vejigas con hiperactividad del detrusor comprobada en el estudio urodinámico. La dosis más utilizada de onabotulinum toxina A es de 10 a 12 UI/Kg con una dosis máxima entre 200 U y 360 U. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio

aleatorizado de titulación de dosis en niños. La dosis óptima en los niños, así como el momento en el que inyectar aún no están estandarizados.

Su uso aparece en la actualización de 2019 con un nivel de evidencia 2 y un grado de recomendación fuerte (9).

Estudios en vejiga hiperactiva no neurogénica o idiopática:

Bayrak en 2017 (10) publica un trabajo retrospectivo con 9 meses de seguimiento sobre tratamiento con toxina botulínica en niños con vejiga hiperactiva no neurogénica diagnosticada mediante resonancia magnética y ausencia de obstrucción en el estudio urodinámico. En su serie de 33 pacientes con una edad media de 8,7 años consigue un incremento del volumen vesical de 140 ml de media con disminución de los episodios de urgencia y de los escapes de forma estadísticamente significativa. Respecto al reflujo vésicoureteral disminuyó de grado en 3 pacientes y en 5 desapareció completamente. 10 pacientes requirieron una segunda inyección a los 9 meses. La tolerancia al tratamiento fue muy buena con un 6% de casos con hematuria y 18% de ITU sintomática. Concluye que la inyección con toxina botulínica es una opción terapéutica para pacientes con vejiga hiperactiva no neurogénica no respondedores a los tratamientos habituales.

Blackburn et al. (11) en 2012 publica su estudio sobre tratamiento con toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la hiperactividad del detrusor de origen idiopático siendo el tercer estudio publicado sobre este tema. Aporta una serie de 27 pacientes de los cuales 12 lograron remisión completa (44%) y alrededor del 30% logró una mejoría sintomática de interés. Recomiendan una dosis de Dysport® de 15 UI/Kg para evitar la posibilidad de retención urinaria (presentaron 1 caso con una dosis de 20 UI/ Kg) con buena respuesta clínica.

Leon en 2014 (12) publica una serie pequeña (n=8, 5 niñas y 3 niños) de pacientes no neurogénicos diagnosticados con estudio urodinámico y tratados un mínimo de 20 meses con anticolinérgicos y rehabilitación perineal. Se utilizaron 25 inyecciones de 1 cc de Dysport® total 8 UI/Kg. Mejoró la incontinencia por urgencia así como la eneuresis de todos los pacientes detectándose en el estudio urodinámico de control 6 pacientes con ausencia de contracciones no inhibidas del detrusor con una media de aumento de la capacidad vesical de 78 ml. Al año de seguimiento reporta 2 curaciones completas, 5 mejorías con 1 retratamiento. A los 18 meses realizaron 3 reinyecciones por disminución de la eficacia.

Uçar en 2018 (13) publica 31 pacientes pediátricos diagnosticado de hiperactividad vesical idiopática refractaria. Presentaban una edad media de 10 años, se utilizó una dosis de 10 UI/kg con resultado de respuesta completa a los 6 meses en el 32% de los niños y parcial en el 48%. Aquellos en los que no se logró respuesta completa fueron sometidos a una segunda inyección

consiguiendo tras el tratamiento un 42% de respuesta total y 42% parcial. En este trabajo para valorar la respuesta no se utilizaron métodos invasivos sino la variación en la puntuación del cuestionario Dysfunctional Voiding and Incontinence Symptom Score (DVISS). Entre los efectos secundarios únicamente se detectó un caso de retención urinaria.

Estudios en vejiga hiperactiva neurogénica.

La vejiga neuropática puede asociarse con un aumento presiones intravesicales que, si no se tratan y son persistentes, presentan un riesgo potencial para el tracto urinario superior. También puede causar síntomas urinarios e incontinencia que pueden disminuir la calidad de vida del paciente. Los objetivos del tratamiento en pacientes con vejiga neurógena es evitar el daño renal, minimizar el riesgo de infección urinaria y lograr la continencia.

Los anticolinérgicos orales han sido ampliamente utilizados como tratamiento de primera línea para pacientes con vejiga neuropática junto con los cateterismos intermitentes. Sin embargo los anticolinérgicos pueden ser ineficaces o causar efectos secundarios, lo que lleva al paciente a su interrupción.

Cuando los anticolinérgicos y cateterismos no proporcionan el resultado deseado se hace necesario buscar terapias secundarias y/o plantear una intervención quirúrgica, habitualmente de ampliación. Es en este punto donde el tratamiento con toxina botulínica presenta una buena indicación en esta

patología logrando en la mayoría de los casos evitar o al menos posponer la cirugía.

Existe una revisión de Gamé et al. (14) en la que analizan los resultados y efectos adversos de la toxina botulínica en niños con vejiga hiperactiva neurogénica publicados en ese momento: Seleccionó un total de seis artículos que evaluaban la eficacia y seguridad de la toxina botulínica en pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica. La enfermedad neurológica subyacente fue mielomeningocele en el 93% de los pacientes. La mayoría eran mayores de 2 años con una media de edad en torno a los 10 años. La dosis más habitualmente utilizada fue de 10-12 UI/Kg con una dosis máxima de 300 U, generalmente como 30 inyecciones de 10 UI/ml bajo guía cistoscópica y anestesia general.

La mayoría de los estudios reflejaron una mejoría clínica significativa (65-87% de resolución completa) así como urodinámica: en la mayoría de los estudios la presión media máxima del detrusor se redujo a <40 cm H₂O y la capacidad vesical aumentó >20 ml; sin eventos adversos de interés siendo la complicación más detectada la presencia de infección urinaria, en torno al 7-20%. Los efectos del tratamiento según las series duran de 26 a 42 semanas.

Respecto al tratamiento de la vejiga neurógena con inyecciones de toxina botulínica Sager en 2013 (15) reporta 26 casos (23 mielomeningocele y resto de otras patologías) con los siguientes resultados seis meses después de la primera inyección (n: 23), segunda (n: 10) y terceras inyecciones (n: 4): el paciente estaba completamente seco en el 50, 77 y 75%, respectivamente.

Además se observó un aumento del volumen vesical valorado mediante diario miccional tras cada uno de los tratamientos. Respecto a los valores urodinámicos se observó una disminución de la presión del detrusor con mejora de la compliance únicamente tras la primera inyección. Además las contracciones no inhibidas del detrusor disminuyeron sin llegar a desaparecer en los pacientes que las presentaban. No se observaron efectos secundarios durante la realización de este estudio.

Khan en 2016 (16) publica 22 pacientes con patología neurológica en seguimiento durante 12 meses tras inyección con toxina botulínica por resistencia o intolerancia a anticolinérgicos. La capacidad cistométrica de la vejiga se incrementó de media un 46% y la presión máxima del detrusor descendió un 43%. Observó una mejoría de la continencia entre cateterismos en aquellos paciente que los realizaban previamente del 75% frente a sólo un 38% de los pacientes que mejoraron la continencia del grupo que no realizaba cateterismos.

De su serie el 50% había sufrido algún tipo de reconstrucción del aparato urinario: derivación tipo mitrofanoff o reconstrucción cervical vesical. Al aplicar toxina botulínica observó un descenso en la necesidad de realizar cirugías de amplicación vesical en este grupo. Igual que en otras series no presentaron ningún efecto secundario destacable con este tratamiento.

Kim en 2014 (17) publica 37 pacientes con hiperactividad del detrusor de origen neurogénico con una media de edad de 7,5 años. La dosis utilizada fue 10 UI/Kg en total realizando unas 20-40 inyecciones de 0,5 ml cada una. Sólo presenta una infección urinaria como efecto adverso. Sorprenden sus resultados en los que refiere que 17 pacientes no encontraron mejoría según el test PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) a pesar de observar mejoría en el estudio urodinámico de todos los pacientes.

Kask en 2013 (18) publica una serie de 17 pacientes con vejiga neurógena con 11 años de edad de media. Aplica una dosis de 12 UI/Kg distribuidos en 20-30 inyecciones. Logra un porcentaje de respuesta del 53%; según lo revisado por el autor la tasa habitual de respuesta oscila entre el 65-100% según las series.

Cabe mención especial el estudio multicéntrico en pacientes con hiperactividad del detrusor de tipo neurogénico realizado por Hascoet (19,20) con una población total de 53 pacientes con edad media de 8,5 años estableciendo una tasa de éxito clínico y urodinámico del 66%. Con una alta tasa de seguridad: únicamente 3 infecciones del tracto urinario en un total de 141 inyecciones. En total a los 3,7 años de seguimiento únicamente 23 pacientes requirieron cirugía de ampliación.

Respecto al **número de inyecciones** y a cuál sería la **dosis** más efectiva se ha observado que el tratamiento con toxina botulínica mantiene su seguridad pese a aumentar el número de tratamientos, mejorando o

manteniendo los resultados en cada inyección como demuestra el trabajo de Sekerci et al. en 2018 (21): valorando resultados hasta 5 inyecciones y concluyendo que sigue siendo preferible este tratamiento a las cirugías de ampliación por su alta agresividad y complicaciones.

Otros estudios sobre uso clínico de toxina botulínica.

Vricella en 2014 (22) publica su experiencia a largo plazo con inyección intramuscular de toxina botulínica A **intraesfinteriana** en niños con micción disfuncional.

De los niños neurológicamente normales que consultaron por micción disfuncional analizaron retrospectivamente los cuadros de 12 pacientes en quienes la terapia habitacional y el tratamiento médico fallaron y que se sometieron a una inyección de toxina botulínica A en el esfínter urinario externo. La edad media del paciente en la cirugía fue de 10,5 años (rango de 4 a 19). El seguimiento promedio fue de 45 meses (rango 20 a 71). Ocho de los 12 niños (67%) experimentaron una mejora significativa en los parámetros de evacuación. El volumen de orina residual medio pasó de 115 ± 83 ml frente a 57 ± 61 ml ($p = 0,016$) tras la intervención y el caudal máximo medio fue de $11,8 \pm 8,1$ frente a $20,4 \pm 7,9$ ml/s posterior. La mitad de la cohorte requirió una segunda inyección un promedio de 15 meses después.

Concluyen que la inyección intraesfintérica de toxina botulínica A en niños con micción disfuncional refractaria presentan una eficacia y durabilidad razonables.

Parece lógico pensar que paralizar el músculo detrusor con la inyección de BTX-A podría reducir las contracciones vesicales y **reducir el dolor** asociado con espasmos. Dicho dolor parece secundario a la isquemia que se produce dentro del músculo debido a la compresión de los vasos y al aumento del consumo de oxígeno (23). Una reducción de esta actividad del músculo con BTX-A debería reducir el dolor asociado al espasmo vesical.

Fuchs et al. en 2018 (24) realiza un estudio retrospectivo en el que compara el uso de toxina botulínica durante la intervención quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía de reconstrucción vesical (clampajes de cuello, Mitrofanoff, Monti o amplicaciones vesicales) frente a otros tratados con terapia habitual. Afirma que el grupo tratado con toxina intraoperatoria requirió de menos analgesia y necesidad de anticolinérgicos en el postoperatorio que el grupo control.

Para mejorar la eficacia del tratamiento algunos autores han probado asociar la tecnología **EMDA** (electromotive drug administration) al tratamiento con toxina botulínica con buenos resultados. Seyedeh-Sanam et al. publican en 2018 (25) una serie con 24 pacientes con mielomeningocele y vejiga neurógena sometidos a instilación vesical de toxina botulínica con electrodos EMDA bajo anestesia local intrauretral y en régimen de cirugía ambulatoria. Presentan un 75% de respuesta en el primer año manteniéndose en algunos pacientes hasta los 6 años de seguimiento.

Tabla 1. Resumen de artículos consultados sobre tratamiento con toxina botulínica intravesical en pacientes pediátricos con diagnóstico de vejiga hiperactiva según su etiología.

IDIOPÁTICOS										
Autor principal	Año	n	edad	Dosis	Respuesta	Incremento vol. vesical	Efectos 2º	Seguimiento (meses)	2ª inyecc	Respuesta 2ª
Bayrak	2017	33	8,7	100 UI total	54%	140 ml	6 %	9	10	20%
Blackburn	2012	27	10	15 UI/Kg	74 %		3%	5		
Ucar	2018	31	10	10 UI/kg	100 %	72 ml	21%	6	15	84 %
NEUROLÓGICOS										
Gamé	2009	108	10	10/12 UI/Kg	65-87%	20 ml	7-20%	6		
Sager	2013	26	13,3	6,6 UI/Kg	50 %	171 ml	0	6	10	77 %
Khan	2016	22	10	10 ui/Kg	75 %	204 ml	0	12	4	75%
Woon	2014	37	7,5	10 UI/kg	54 %	65 ml	2%	1		
Kask	2014	17	11	12 UI/Kg	53 %	70 ml	0	6	10	90%
Sekerci	2018	19	10,3	10 UI/Kg	100 %	75 ml	0	8	19	57%
INTRAESFÍNTER										
Vricella	2014	12	10,5		67 %			12	6	

Conclusiones.

El uso de toxina botulínica intravesical inyectada en el detrusor es una alternativa de tratamiento eficaz para frenar la hipercontractilidad vesical en aquellos pacientes que no responden a anticolinérgicos.

La respuesta es igualmente efectiva, tanto en nuestra experiencia como en la literatura consultada, independientemente del origen de esta disfunción (neurogénica o idiopática), así como su perfil de seguridad.

Son necesarios más estudios estandarizados y aleatorizados para establecer qué dosis y frecuencia de tratamiento es más eficaz, así como a qué pacientes y en qué momento aporta mejores resultados esta técnica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Arrabal-Polo MA, Noguerras-Ocaña M, Jiménez-Pacheco A, Palao-Yago F, Tinaut-Ranera J, López-León V, Zuluaga-Gómez A. Reflujo vesicoureteral en vejiga hiperactiva: resolución con inyección de toxina botulínica. Arch. Esp. Urol. 2012; 65(9):844-848.
2. Dobremez E, Llanas B, Shao E, de Seze M. Indications and results of intradetrusor of botulinum toxin type A injections in children. Prog. Urol. 2008; 18: 168-171.
3. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol. 1988;139(5):919-22.
4. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinente. Curr Opin Urol. 2005; 15: 264-267.
5. Top T, Sekerci AC, Isbilen-Basok B, Tanidir Y, Tinay I, Isman FK, et al. The effect of intradetrusor botulinum neurotoxin type A on urinary NGF, TGF BETA-1, TIMP-2 levels in children with neurogenic detrusor overactivity due to myelodysplasia. Neurourology and Urodynamics. 2017; 36:1896–1902.
6. Schulte-Baukloh H, Priefert J, Knispel HH, Lawrence GW, Miller K, Neuhaus J. BotulinumtoxinA detrusor injections reduce postsynaptic muscular M2, M3, P2

X2, and P2X3 receptors in children and adolescents who have neurogenic detrusor overactivity: a single-blind study. *Urology*. 2013;81(5):1052-7.

7. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol*. 2005; 174: 984-989.

8. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F 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.

9. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kocvara JM, Nijman JM, Stein R, et al. Paediatric Urology. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-02.

10. Bayrak O, Sadioglu E, Sen H, Dogan K, Erturhan S, Seckiner I. Efficacy of onabotulinum toxin A injection in pediatric patients with non-neurogenic detrusor overactivity. *Neurourology and Urodynamics*. 2017; 36:2078–2082.

<https://doi.org/10.1002/nau.23240>

11. Blackburn SC, Jones C, Bedoya S, Steinbrecher HA, Malone PS. Intravesical botulinum type-A toxin (Dysport) in the treatment of idiopathic detrusor overactivity in children. *Journal of Pediatric Urology*. 2013; 9:750-753.

12. Léon P, Jolly C, Binet A, Fiquet C, Vilette C, Lefebvre F, Bouché-Pillon-Persyn MA, Poli-Mérol ML. Botulinum toxin injections in the management of non-neurogenic overactive bladders in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014; 49:1424–1428.
13. Uçar M, Akgül AK, Parlak A, Yücel C, Kılıç N, Balkan E. Non-invasive evaluation of botulinum-A toxin treatment efficacy in children with refractory overactive bladder. *International Urology and Nephrology*. 2018; 50:1367–1373.
14. Gamé X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol*. 2009. 5: 156-164.
15. Sager C, Burek C, Bortagaray J, Corbetta JP, Weller S, Durán V, Lopez JC. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatr Surg Int*. 2014; 30:79–85.
16. Khan MK, VanderBrink BA, DeFoor WR, Minevich E, Jackson E, Noh P, Reddy PP. Botulinum toxin injection in the pediatric population with medically refractory neuropathic bladder. *Journal of Pediatric Urology*. 2016; 12: 104e1-104e6.

17. Kim SW, Choi JH, Lee YS, Han SW, Im YJ. Preoperative urodynamic factors predicting outcome of botulinum toxin A intradetrusor injection in children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*. 2014; 84(6): 1480-4.
18. Kask M, Rintala R, Taskinen S. Effect of onabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol*. 2014;10(2):280-3.
19. Hascoet J, Manunta A, Brochard C, Arnaud A, Damphousse M, Menard H, et al. Outcomes of Intra-Detrusor Injections of Botulinum Toxin in Patients With Spina Bifida: A Systematic Review. *Neurourology and Urodynamics*. 2017; 36:557–564.
20. Hascoet J, Peyronnet B, Forin V, Baron M, Capon G, Prudhomme T, et al. Intradetrusor Injections of Botulinum Toxin Type A in Children With Spina Bifida: A Multicenter Study. *Urology*. 2018; 116:161-167.
21. Sekerci CA, Tanidir Y, Garayev A, Akbal C, Tarcan T, Simsek F. Clinical and Urodynamic Results of Repeated Intradetrusor Onabotulinum Toxin A Injections in Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Up to 5 Injections in a Cohort of Children With Myelodysplasia. *Urology*. 2018;111:168-175.

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;191(5):1586-91.

23. Bhide AA, Puccini F, Khullar V, Elneil S, Digesu GA. Botulinum neurotoxin type A injection of the pelvic floor muscle in pain due to spasticity: a review of the current literature. *Int Urogynecol J.* 2013;24:1429-1434.

24. Fuchs ME, Beecroft N, McLeod DJ, Dajusta DG, Ching CB. Intraoperative Onabotulinumtoxin-A Reduces Postoperative Narcotic and Anticholinergic Requirements After Continent Bladder Reconstruction. *Urology.* 2018; 118:183-188.

25. Seyedeh-Sanam Ladi-Seyedian, Lida Sharifi-Rad, Abdol-Mohammad Kajbafzadeh. Intravesical Electromotive Botulinum Toxin Type "A" Administration for Management of Urinary Incontinence Secondary to Neuropathic Detrusor Overactivity in Children: Long-term Follow-up. *Urology.* 2018; 114:167–174.