

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ONABOTULINUMTOXINA EN VEJIGA HIPERACTIVA

**Salvador Arlandis Guzmán,
Miguel Ángel Jiménez Cidre
y miembros del Grupo Español
para el uso de Toxina
Botulínica en Urología
(ALLURA)**



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE UROLOGÍA



© 2013 Allergan, S.A. www.allergan.es
® marks owned by Allergan, Inc.



RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ONABOTULINUMTOXINA EN VEJIGA HIPERACTIVA

**Salvador Arlandis Guzmán,
Miguel Ángel Jiménez Cidre
y miembros del Grupo Español
para el uso de Toxina Botulínica
en Urología (ALLURA)**



**ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE UROLOGÍA**

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia de registro o de otro tipo, sin la autorización por escrito del titular del Copyright©.

Asociación Española de Urología (AEU).

Asociación Española de Urología (AEU)
C/ Valenzuela, 6 - 1º Derecha
28014 Madrid
Teléfono: 91 364 08 49 - Fax: 91 532 64 56
e-mail: aeu@aeu.es
www.aeu.es

"Este documento ha sido elaborado por el grupo de expertos de la AEU (Asociación Española de Urología). Allergan no se hace responsable del contenido de este documento y sólo ha colaborado en la impresión y distribución del mismo."

ISBN:
Depósito Legal:
Impreso en España en mayo de 2014

ÍNDICE

GLOSARIO	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	8
INDICACIONES	9
EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO CON TOXINA	12
PREPARACIÓN, CONSERVACIÓN Y TÉCNICA DE INYECCIÓN	15
VARIABLES DE EFICACIA	18
CALENDARIO DE VISITAS	20
MANEJO DEL PACIENTE ANTE LA FALTA DE RESPUESTA	23
BIBLIOGRAFÍA	26
NOTAS	28

GLOSARIO

- **CLI:** Cateterismo limpio intermitente.
- **CACV:** Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga.
- **DM3D:** Diario miccional de tres días.
- **EUD:** Estudio urodinámico.
- **EMA:** European Medicines Agency.
- **FDA:** Food and Drug Administration.
- **Qmax:** Flujo máximo.
- **HND:** Hiperactividad neurogénica del detrusor.
- **HBP:** Hiperplasia benigna de próstata.
- **HVI:** Hiperactividad vesical idiopática.
- **HVN:** Hiperactividad vesical neurógena.
- **HD:** Hiperactividad del detrusor.
- **HDN:** Hiperactividad del detrusor neurógena.
- **HDI:** Hiperactividad del detrusor idiopática.
- **ICIQ-SF:** International Consultation on Incontinence Questionnaire.
- **ITU:** Infección del tracto urinario.
- **mL:** Mililitros.
- **mg:** Miligramos.
- **Onabot:** OnabotulinumtoxinA.
- **U:** Unidades de potencia Allergan.
- **OAB-q-SF:** Overactive bladder symptom and quality-of-life short form.
- **Pdet:** Presión del detrusor.
- **PdetQmax:** Presión del detrusor al flujo máximo.
- **RAO:** Retención aguda de orina.
- **TUI:** Tracto urinario inferior.
- **IUU:** Incontinencia urinaria de urgencia.
- **VHN:** Vejiga hiperactiva neurogénica.
- **VHI:** Vejiga hiperactiva idiopática.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vejiga hiperactiva se caracteriza por la presencia de urgencia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, habitualmente con frecuencia miccional diurna aumentada y nicturia, en ausencia de infección u otra patología obvia (1). Esta sintomatología ocasiona con frecuencia una afectación significativa de la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Los síntomas de vejiga hiperactiva son sugestivos, pero no diagnósticos, de hiperactividad del detrusor (HD) demostrable urodinámicamente que están presentes en el 52% de las mujeres y el 75% de los varones con vejiga hiperactiva (contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de llenado, espontáneas o provocadas). De hecho, en una parte significativa de los/las pacientes con vejiga hiperactiva idiopática (VHI) no se objetiva hiperactividad del detrusor en el estudio urodinámico. La hiperactividad vesical se clasifica como neurogénica (HVN) cuando existe una enfermedad neurológica identificada, siendo causas frecuentes Parkinson, esclerosis múltiple, lesión medular o accidentes cerebrovasculares entre otras. Las causas no neurogénicas pueden estar ligadas a obstrucción urinaria, deficiencia estrogénica, prolapso de órganos pelvianos, etc. En muchos casos no se detecta patología subyacente y se clasifican como hiperactividad vesical idiopática (HVI).

El tratamiento convencional con medidas generales, entrenamiento vesical y tratamiento farmacológico de primera línea no siempre consigue controlar los síntomas, además de producirse abandonos por efectos secundarios, falta de eficacia o estar contraindicado el tratamiento farmacológico de primera línea.

La incontinencia urinaria de origen neurogénico se produce por hiperactividad del detrusor, que además de la afectación clínica y de calidad de vida, puede poner en riesgo el tracto urinario inferior y superior.

El mecanismo de acción de OnabotulinumtoxinA es complejo. Por una parte bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de la sinapsis, impidiendo así la transmisión del impulso nervioso al músculo, pero además inhibe la transmisión sensorial, al bloquear la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores implicados en la señalización aferente. Este mecanismo de acción en diferentes niveles explicaría el efecto motor demostrado mediante la relajación del músculo detrusor y su efecto a nivel sensorial, como es la mejoría de la sensación de urgencia.

Existe una evidencia creciente en la literatura de la utilidad de la inyección de OnabotulinumtoxinA en el detrusor para el tratamiento de la incontinencia urinaria producida por Hiperactividad vesical idiopática o por Hiperactividad vesical neurógena no controlable o refractaria al tratamiento médico de primera línea. Existe evidencia de buena calidad en la literatura (NE 1 GRA) de la eficacia y seguridad de la OnabotulinumtoxinA en el tratamiento de la Incontinencia Urinaria por HVN y HVI en adultos (2) y de la HVN en niños ¹.

A la mejoría de parámetros clínicos (disminución de los episodios de incontinencia, urgencia, frecuencia miccional, etc.) hay que añadir la de los parámetros urodinámicos (aumento de la capacidad cistomanométrica máxima, volumen reflejo (volumen a la primera contracción involuntaria), presión detrusor máxima, etc.), con una duración media del efecto terapéutico entre 6 meses para la VHI y los 9-10 meses para la vejiga hiperactiva neurogénica (VHN). Toda terapia nueva en el ámbito de enfermedades refractarias a tratamientos convencionales genera grandes expectativas, a la vez que numerosas cuestiones a dilucidar. Este es también el caso de la OnabotulinumtoxinA en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

¹ Pacientes de edad avanzada: no se han desarrollado estudios específicos en esta población. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante para vejiga hiperactiva (3). Se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente.

Junto con la evidencia de su eficacia, surgen también numerosas dudas con respecto a la selección de candidatos idóneos, dosis exacta necesaria, modo de inyección (trígono-cuerpo, suburotelial-intramuscular), número de puntos de inyección, dilución a emplear, eficacia de las reinyecciones y seguridad a largo plazo, por poner algunos ejemplos. Existe un creciente número de estudios aleatorizados y controlados con placebo que han llevado a la autorización por parte de la FDA y varias agencias reguladoras, entre ellas la Agencia Española del Medicamento, del uso clínico de OnabotulinumtoxinA para tratar la incontinencia urinaria de urgencia (2).

En nuestro entorno ya son muchos los urólogos con experiencia en el uso de OnabotulinumtoxinA para la hiperactividad del detrusor. Sin embargo, son muchas las formas de administración, dosis empleadas, e indicaciones establecidas según cada tipo de paciente y cada grupo de trabajo.

La intención de este documento es ofrecer una pauta general para aquellos urólogos interesados en iniciarse en la evaluación, indicación y tratamiento con OnabotulinumtoxinA, y establecer unos puntos comunes de trabajo que puedan servir para unificar criterios y limitar los riesgos ligados a la mala práctica del uso de medicamentos entre aquellos que ya tienen cierta experiencia a la luz de la síntesis de la mejor evidencia científica disponible en diciembre de 2013, en consonancia con las recomendaciones de las últimas guidelines de las principales asociaciones internacionales (AUA, EAU e ICS) y del consenso de expertos en aquellos aspectos en que no existe evidencia.

Este documento es el resultado de la revisión y puesta al día del primero que redactó el Grupo Español de Toxina Botulínica en Urología (GETBU), presentado en septiembre de 2008. Para su realización se ha realizado un borrador actualizado por los Dres. Arlandis y Jiménez en base a la evidencia disponible (diciembre de 2013), una revisión online del comité de expertos que firma este documento (enero de 2014) previa a la reunión presencial de

discusión del Documento definitivo en Madrid el 14 de marzo de 2014 en la que participaron los Dres. *Marcos Agustín Acha Pérez, Jose María Adot Zurbano, Salvador Arlandis Guzmán, Pedro Blasco Hernández, Joaquín Carela Espín, David Castro Díaz, Eduardo de Vicente Palacio, Carlos Errando Smet, Manuel Esteban Fuertes, Juan Carlos Garmendia Larrea, Miguel Angel Jiménez Cidre, Blanca Madurga Patuel, Roberto Martínez García, José Medina Polo, Carlos Müller Arteaga, Lluís Peri Cusí, Miquel Puyol Pallas, Miquel Rebassa Lull, Luis Rodríguez Villamil, Antonio Romero Hoyuela, Jesus Salinas Casado, Raul Vozmediano Chicharro y Sergio Zubillaga Guerrero*

El documento original fue consensuado en dos reuniones de trabajo efectuadas en Madrid el 15 de diciembre de 2006 y en Valencia el 26 de octubre de 2007, a las que asistieron urólogos de toda España.

OBJETIVO

Este documento pretende reunir un conjunto de recomendaciones que sean de utilidad para aquellos urólogos que se inician en el tratamiento con OnabotulinumtoxinA en la hiperactividad vesical, no una serie de normas de obligado cumplimiento. La intención es establecer unos criterios comunes de inclusión y tratamiento de pacientes con hiperactividad refractaria a los tratamientos convencionales, así como evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la misma.

Por otro lado, la propuesta va unida a la creación de herramientas de apoyo para ayudar a los urólogos de habla hispana que empiezan a usar OnabotulinumtoxinA en Hiperactividad vesical a hacer un correcto uso de ella con unos criterios comunes basados en la mejor evidencia disponible y usando herramientas validadas para registrar la actividad y medir los resultados obtenidos, de forma que puedan ser comparados entre pacientes y con los de otros centros.

INDICACIONES

Proponemos pautas de tratamiento con OnabotulinumtoxinA para pacientes con vejiga hiperactiva, ya sea de origen neurogénico o idiopático. Se recomienda que los pacientes reúnan los siguientes criterios de indicación y exclusión ².

INDICACIONES DE USO DE ONABOTULINUMTOXINA

Es recomendable individualizar el uso de las diferentes alternativas terapéuticas tras una adecuada información al paciente sobre las opciones disponibles y su colaboración en la elección del tratamiento.

1. Síndrome de vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria de urgencia (en ficha técnica sólo se incluye indicación para vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria de urgencia). Incontinencia secundaria a hiperactividad del detrusor neurogénica (HDN) (en ficha técnica sólo se incluye lesión medular subcervical y esclerosis múltiple) o idiopática (3).

2. En los pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor, la enfermedad neurológica debe estar estable ³.

3. Fracaso del tratamiento conservador y médico de primera línea.

4. Intolerancia o contraindicación del tratamiento médico de primera línea.

² Tomando como base las recomendaciones del PhWVP (grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhWVP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras Europeas, se recomiendan a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos. El grupo de expertos considera que los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia y formación suficiente en urología funcional, incluyendo el uso del equipo necesario.

³ En enfermedades progresivas o que evolucionan en brotes, como la esclerosis múltiple, se aconseja no utilizar la toxina en fase aguda, sino esperar a la estabilización clínica con el fin de establecer con mayor seguridad el tipo de vejiga neurogénica sobre el que aplicaremos la terapia.

5. Fracaso, rechazo o imposibilidad de otras alternativas terapéuticas nofarmacológicas ⁴.

6. Si OnabotulinumtoxinA se utiliza en otras indicaciones distintas a las de la Ficha técnica, será a criterio exclusivo del facultativo y tras la obtención de la autorización pertinente para tal uso.

CONTRAINDICACIONES Y LIMITACIONES DE USO

- Embarazo ⁵.
- Lactancia ⁶.
- Hipersensibilidad a la toxina botulínica ⁷.
- Inyección de toxina botulínica en los 3 meses previos ⁸.
- Miastenia gravis, Síndrome Eaton Lambert, enfermedades de placa motora.

⁴ Neuromodulación, ampliación vesical etc. Sobre el uso de la neuromodulación o la toxina botulínica, no existe acuerdo entre los expertos y supone un tema de discusión en foros científicos en el momento actual, sobre que opción terapéutica debería ser utilizada en primer lugar. Si el paciente no tiene contraindicación, y según el criterio del facultativo, la decisión debería tomarse en base a las preferencias del paciente, disponibilidad de la técnica y facilidad para el seguimiento tras el procedimiento realizado.

⁵ Hay que advertir a la paciente sobre la falta de datos de seguridad de Botox en embarazo, aunque en los pocos datos registrados en la literatura no han habido malformaciones ni aumento del riesgo de aborto. No es esperable encontrar niveles circulantes de toxina tras una administración correcta intramuscular. Además, OnabotulinumtoxinA tiene un peso molecular elevado, que no parece atravesar barrera placentaria. De 38 embarazos referidos en la literatura, incluidos casos de botulismo durante el mismo, la exposición a la toxina no parece aumentar el riesgo de efectos adversos sobre el feto ⁸.

⁶ Se desconoce si Botox se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia

⁷ Conocida por exposición previa a la misma. No parece necesario efectuar pruebas cutáneas previas a la administración de la toxina. En la práctica es muy poco probable que se dé una reacción anafiláctica. En todo caso, se deja a criterio facultativo su realización.

⁸ Con el fin de disminuir la probabilidad de aparición de autoanticuerpos antitoxina, se recomienda dejar un intervalo mínimo de 3 meses entre cada inyección. Hay que prestar especial atención a aquellos pacientes con patología neurológica que puedan recibir tratamiento con toxina por parte de otros especialistas (por ejemplo, lesionados medulares con espasticidad tratada por un rehabilitador).

En la ficha técnica del producto la dosis máxima recomendada en humanos para una sesión de tratamiento es de 300 U.

- Insuficiencia respiratoria o enfermedad pulmonar severa ⁹.
- Tratamiento con antibióticos: aminoglucósidos, tetraciclinas, lincosaminas y polimixina. Estos antibióticos aumentan el efecto de la toxina botulínica, por lo que se desaconseja su uso simultáneo si existen otras alternativas terapéuticas.
- Relajantes musculares: Tizanidina y baclofeno han de usarse con precaución cuando se inyecte simultáneamente OnabotulinumtoxinA (aunque no están contraindicados).
- Infección urinaria en el momento de la inyección ¹⁰.
- Presencia de tumor vesical ¹¹.
- Imposibilidad u oposición al cateterismo intermitente o sondaje temporal ¹².
- Hiperactividad en el llenado con hipoactividad en el vaciado, en aquellos casos en que haya residuo significativo, salvo que el paciente acepte autosondaje o sondaje temporal.
- Hiperactividad secundaria a obstrucción del TUI o a otra patología orgánica no neurogénica, hasta que ésta sea resuelta (por ejemplo un prolapso pélvico o una HBP que produzca obstrucción).

⁹ El riesgo de absorción de toxina y de desarrollar botulismo es mínimo, pero ha de tenerse en cuenta en estos pacientes en los que el cuadro podría ser especialmente grave e incluso mortal.

¹⁰ La opinión de este panel de expertos es que la presencia de bacteriuria asintomática no supone una contraindicación para la inyección de toxina botulínica.

¹¹ En pacientes con antecedentes se desconoce cuál es el efecto de la toxina.

¹² Ha de advertirse al paciente del riesgo de retención aguda de orina (RAO), y de la eventual necesidad de autocateterismo, o bien sonda permanente mientras dure la RAO, habitualmente entre 2 y 6 semanas, aunque puede prolongarse más de 24 semanas (<1% de los casos de retención) (5, 6).

REQUISITOS IMPRESCINDIBLES

- Consentimiento informado por escrito.
- Informar de una posibilidad de necesidad de autosondaje o sondaje temporal y de su capacidad para realizarlo antes de realizar el tratamiento ¹³.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR EFECTOS ADVERSOS EN VHI (7)

- Género masculino.
- Residuo postmiccional pretratamiento >100 mL.
- Dosis de OnabotulinumtoxinA \geq 100 U.
- Comorbilidad.
- Historia de ITU de repetición.
- Fibrosis vesical, baja acomodación y Pdet max > 110 cmH₂O ¹⁴.

EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO CON TOXINA

Se aconseja descartar patología orgánica que justifique los síntomas de VH. La evaluación incluirá:

1. Historia clínica.
2. Exploración física y neurourológica.
3. Diario miccional ¹⁵.
4. Número de cateterismos y volúmenes residuales ¹⁶.

¹³ La tasa de necesidad de autosondaje en estudios de alto nivel de evidencia depende de la dosis inyectada: 40% para 300 u, 30% para 200 u y 7 a 11% para 100 u de Botox (8).

¹⁴ Se han identificado como factores de mala respuesta (9,10).

¹⁵ Proponemos utilizar el DM3D validado en español. (Referencia). Disponible on line en http://www.aeu.es/PDF/DIARIO_MICCIONAL_3_DIAS.pdf.

¹⁶ En pacientes neurógenos, si lo usan previamente al procedimiento.

5. Se recomienda el uso de cuestionarios validados autocumplimentados de síntomas, molestias y calidad de vida: OAB-q-SF, CACV y/o ICIQ-SF.
6. Análisis elemental de orina y sedimento.
7. Urinocultivo (si sedimento anormal).
8. Citología urinaria en población de riesgo.
9. Analítica sanguínea: hemograma, bioquímica básica (creatinina y urea), hemostasia.
10. Estudio Urodinámico ¹⁷.
11. Ecografía urológica: vesical y renal.

PREPARACIÓN, CONSERVACIÓN Y TÉCNICA DE INYECCIÓN

PREPARACIÓN Y TÉCNICA DE DILUCIÓN

OnabotulinumtoxinA sólo se debe reconstituir con solución para inyección estéril de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9%). Se debe preparar la cantidad apropiada de diluyente en la jeringa.

Vejiga hiperactiva idiopática:

Se recomienda utilizar un vial de 100 U por resultar más cómoda su reconstitución.

- Reconstituir un vial de 100 U de OnabotulinumtoxinA con 10 mL de solución salina sin conservantes al 0,9% y mezclar suavemente.
- Extraer los 10 mL del vial en una jeringa de 10 mL.

¹⁷ Es importante, aunque no imprescindible en pacientes con VHI. En la práctica, al tratarse de casos de IUU refractaria, la mayoría de los pacientes tendrán EUD. Es imprescindible al menos una flujometría con residuo postmiccional normal para descartar disfunción miccional de vaciado. En VHN es obligado disponer de un estudio urodinámico dentro del estudio habitual del paciente neurológico (11). El estudio debe adaptarse a las Good Urodynamic practices de la ICS (12).

Así se obtiene una jeringa de 10 mL que contendrá un total de 100 U de OnabotulinumtoxinA. Se recomienda utilizarlo de inmediato después de la reconstitución en la jeringa y desechar la solución salina no utilizada.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor:

Se recomienda utilizar dos viales de 100 U por resultar más cómoda su reconstitución.

- Reconstituir dos viales de 100 U de OnabotulinumtoxinA, cada uno con 6 mL de solución salina sin conservantes al 0,9% y mezclar los viales suavemente.

- Extraer 4 mL de cada vial en cada una de las dos jeringas de 10 mL.

- Extraer los 2 mL restantes de cada vial en una tercera jeringa de 10 mL.

- Finalizar la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina sin conservantes al 0,9% en cada una de las jeringas de 10 mL, y mezclar suavemente.

Con este procedimiento, se obtienen tres jeringas de 10 mL que contendrán un total de 200 U de OnabotulinumtoxinA. Se recomienda utilizarlo de inmediato después de la reconstitución en la jeringa. Desechar la solución salina no utilizada.

CONSERVACIÓN

El tiempo de almacenamiento una vez reconstituido y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 grados centígrados.

INYECCIÓN

El tratamiento debe ser administrado por urólogos con experiencia

en la evaluación y tratamiento de las disfunciones vesicales para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Los signos clínicos se manifiestan en un plazo de 2 semanas. Pueden empezar a notarse a partir de los 2-3 días de la inyección y aumentan gradualmente. A veces alcanzan su efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección.

- Administración por vía endovesical mediante uretrocistoscopia (rígida o flexible) ¹⁸.
- Antes de la inyección se realizará cistoscopia para descartar anomalías.
- La endoscopia se realizará con suero salino isotónico.
- Se evitará la distensión vesical excesiva, que adelgaza la pared vesical y aumenta el riesgo de inyectar la toxina fuera del detrusor.
- Se usará preferentemente aguja de 4 mm con tope. Hay que cebar la aguja con toxina antes de la primera inyección y lavar tras la última inyección (0,4 a 0,8 mL dependiendo del tipo de aguja) para evitar inyectar aire y/o perder toxina.
- Al pinchar, hay que asegurarse de que la aguja ha traspasado la mucosa y no hace tienda de campaña, penetrando en la pared vesical, pero no presionar a la hora de inyectar, para evitar inyectar la toxina fuera de la vejiga ¹⁹.

Existen múltiples técnicas para la inyección aunque las recogidas en este documento se refieren al nivel de evidencia Ib de los ensayos clínicos fase III DIGNITY y EMBARK.

¹⁸ En mujeres la tolerancia a la cistoscopia rígida puede ser aceptable, si se plantea el procedimiento bajo anestesia local. En los varones es aconsejable la flexible.

¹⁹ Se utilizará una aguja de inyección endoscópica específica. Se recomiendan agujas con tope en la base, de forma que la parte punzante de la aguja no exceda de los 5-6 mm de longitud, mejor 4 mm, con el fin de disminuir el riesgo de inyección de toxina fuera del músculo detrusor. Existen múltiples modelos comercializados por los distintos fabricantes. Es importante controlar la profundidad de inyección, ya que va a depender del grosor de la pared vesical, del grado de fibrosis, de la repleción vesical, del tipo de aguja empleada y de la presión que ejerza el cirujano.

- La técnica de dilución y de inyección recomendada, respectivamente, para HND y VHI es:
 - En HND la dosis recomendada es de 200 U de Botox® en inyecciones de 1 mL (aproximadamente 6,7 U) administradas en 30 puntos del detrusor. Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 mL cada una (volumen total de 30 mL), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm.
 - En VHI la dosis recomendada es de 100 U de Botox® en inyecciones de 0,5 mL (5 U) administradas en 20 puntos del detrusor. Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 mL cada una (volumen total de 10 mL), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm.

Se distribuirán homogéneamente en la vejiga, separándolas 1 cm de los orificios ureterales ²⁰.

- El procedimiento se puede realizar bajo régimen ambulatorio (sala de cistoscopias, hospital de día o unidad de cirugía sin ingreso), dándose de alta al paciente tras un tiempo de observación si no se han producido complicaciones inmediatas. Existen varios procedimientos de anestesia. El tratamiento en la mayoría de los casos se realiza con anestesia local intravesical: lidocaína al 2% intrauretral e intravesical diluido en salino en vejiga, mantenido durante 30 minutos antes de la inyección. Puede realizarse con o sin sedación intravenosa. Se han usado también otras pautas de anestesia intravesical con eficacia similar.
- También se puede realizar bajo anestesia epidural o general, según preferencia del médico y el paciente y la tolerancia de éste (umbral de dolor, nerviosismo, grado de dependencia, distancia

²⁰ Las inyecciones en el área trigonal no parecen inducir reflujo vésico-ureteral. No parecen ser más eficaces, ni inducir más residuo postmiccional que las inyecciones distribuidas en el cuerpo vesical.

al hospital, etc.). La percepción y el recuerdo posterior de la inyección permitirán adaptar la forma de anestesia a usar en sucesivas inyecciones y puede influir en la adherencia al tratamiento.

- En pacientes con lesiones medulares altas (>T5) se aconseja efectuar profilaxis de las crisis de disrreflexia autonómica, administrando 10-20 mg de nifedipino vía oral 30 minutos antes de la manipulación endoscópica. Es recomendable efectuar la inyección en estos casos bajo monitorización y vigilancia anestésica.
- Los pacientes neurológicos con sensibilidad conservada pueden ser tratados igual que los no neurológicos. Los lesionados medulares por debajo de D5 sin tendencia a crisis de disrreflexia y sin sensibilidad dolorosa, pueden inyectarse sin necesidad de procedimiento anestésico, pero siempre bajo monitorización y tratamiento precoz de las crisis de disrreflexia si éstas aparecieran.
- Profilaxis antibiótica según la pauta habitual de cada centro, evitando el uso de los antibióticos contraindicados (aminoglucósidos, tetraciclinas, lincosaminas o polimixina).
- Los pacientes no deben presentar síntomas de infección de las vías urinarias en el momento del tratamiento.
- Los antibióticos deben administrarse entre 1 y 3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y entre 1 y 3 días después del mismo (3) ²¹.

El mejor balance eficacia/efectos secundarios y coste del tratamiento aconseja utilizar 200 U de Botox® en HND ²². En VHI se aconsejan 100 U de Botox®.

²¹ Este es el procedimiento que se recomienda en la ficha técnica. El panel de expertos recomienda utilizar la pauta habitual de cada centro.

²² Los pacientes con esclerosis múltiple tienen más tendencia a presentar disfunción de vaciado por hipoactividad del detrusor o disinerxia.

- Se propone respetar el área trigonal ²³.
- En los raros casos en que se produzca hematuria significativa, se recomienda dejar una sonda vesical durante unas horas.
- Pacientes en tratamiento con antiagregantes: los antiagregantes plaquetarios no son una contraindicación y habrá que sopesar en cada paciente: por un lado el riesgo trombótico (mayor: pacientes con doble antiagregación, o menor pacientes con antiagregación con un fármaco) versus, de otro lado, el riesgo hemorrágico (similar al de una biopsia vesical) de suspenderlo o no. Por ello, se recomendaría de caso de doble antiagregación, diferir el tratamiento con Botox® o al menos mantener el ácido acetilsalicílico (AAS), parando el clopidogrel 5 días antes. En caso de riesgo trombótico menor si está en monoterapia con AAS se suspendería 5 días antes y si está con Clopidogrel 7 días antes de la inyección. La reintroducción de la antiagregación se hará en cuanto no exista sangrado activo (la mayoría el mismo día de la inyección) (13, 14) ²⁴.
- Los pacientes con tratamiento anticoagulante deberá suspenderse éste con antelación y hacer tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

VARIABLES DE EFICACIA

Para poder objetivar cambios clínicos y funcionales tras la administración de OnabotulinumtoxinA, proponemos medir las siguientes variables de eficacia.

²³ Se recomienda seguir la pauta del grupo europeo respetando la zona trigonal. Los grupos americanos pinchan la toxina en trígono, con resultados similares. Por unificación de criterios se propone respetar trígono, aunque no hay evidencia que demuestre que se induzca reflujo vésicoureteral al inyectar el trígono.

²⁴ El panel de expertos recomienda seguir el protocolo habitual de cada centro.

Clínicas:

- Número y grado de episodios de urgencia (se recomienda utilizar la escala de urgencia PPIUS de 0 a 4 integrada en el DM3D).
- Número y tipo de escapes.
- Frecuencia Miccional Diurna.
- Frecuencia Miccional Nocturna.
- Volumen Miccional Medio.
- Número de Absorbentes.
- Grado de satisfacción subjetivo (escala 0-10).
- Puntuación los cuestionarios utilizados previamente.
- Uso de tratamiento médico complementario.

Urodinámicas:

1. De la Flujometría:

- Volumen miccional.
- Qmax.
- Morfología de la curva.
- Residuo postmiccional.

2. De la Cistomanometría (opcional) ²⁵.

- Presencia de contracciones involuntarias.
- Volumen de llenado a primera contracción involuntaria.
- Pdet máxima de la contracción involuntaria de mayor intensidad.
- Pdet escape (en neurógenos).
- Capacidad cistomanométrica máxima.
- Primer deseo miccional.
- Urgencia durante el EUD.
- Acomodación.

²⁵ Este punto sólo tiene sentido en caso de que se haya realizado estudio urodinámico pre y post-tratamiento.

3. Del estudio Presión – Flujo (opcional).
- Excluir obstrucción e hipoactividad con residuo.
 - QmaxPdetmax.
 - PdetQmax.
 - Residuo postmiccional.

VARIABLES DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Para poder evaluar la seguridad del tratamiento proponemos evaluar:

Complicaciones durante la inyección y el seguimiento:

- Hematuria.
- Infecciones urinarias, sepsis.
- Episodios de retención aguda de orina.
- Volumen residual postmiccional elevado ²⁶.
- Episodios de disreflexia autonómica.
- Paresia miembros inferiores.
- Hipersensibilidad a la toxina.
- Debilidad general, etc.

Complicaciones durante el procedimiento anestésico-analgésico:

- Intolerancia, dolor al procedimiento de inyección.

CALENDARIO DE VISITAS

Se propone la evaluación de pacientes según el siguiente calendario de visitas:

²⁶ Aunque es un punto de discusión, se considera residuo postmiccional elevado que puede precisar cateterismo si: 1) RPM ≥ 200 mL si el paciente presenta síntomas y 2) RPM ≥ 350 mL (con/sin síntomas), y siempre cualquier residuo bajo criterio facultativo.

EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

En esta visita hay que revisar si se dispone de toda la información necesaria para incluir al paciente en el tratamiento. Se hará la evaluación recomendada previamente (páginas 12 y 13). Si faltara alguno de los procedimientos, se efectuará en esta visita.

- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Consentimiento informado por escrito.
- Entrega del diario miccional (DM3D).
- Uso de tratamiento de primera línea (tipo y dosis).
- Cuestionario de síntomas y calidad de vida (OABq-SF, CACV, ICIQ-SF).
- Medición de residuo postmiccional.
- Ecografía urológica, citología urinaria y cistoscopia ²⁷.
- Urinocultivo y Sedimento Urinario.
- Hemograma, Bioquímica sanguínea y Hemostasia.
- Estudio Urodinámico ²⁸.

INYECCIÓN

- Inyección endoscópica de OnabotulinumtoxinA.
- Datos técnicos de la inyección: dosis total, dilución, número de puntos inyectados, distribución, tipo de anestesia-analgésia, etc.
- Valoración de complicaciones intrainyección: hematuria, dolor, alergia, otros.
- Nota informativa al paciente ²⁹.

²⁷ En población de riesgo y con el fin de descartar patología orgánica, siempre que se sospeche y bajo criterio facultativo

²⁸ Se considera obligatorio en la VHN. El estudio funcional mínimo para la VHI refractaria sería la flujometría libre + residuo postmiccional, aunque el estudio urodinámico puede ofrecer información adicional y descartar obstrucción o hipoactividad del detrusor (11).

²⁹ Informar al paciente de lo que puede esperar a partir de ese momento, motivos por los que debe consultar: sintomatología irritativa miccional (ITUs), fiebre, dificultad o imposibilidad miccional, así como hoja de FAQs.

PRIMERA VISITA (ENTRE 7 Y 14 DÍAS POST-INYECCIÓN)

- Registro de efectos adversos.
- Flujometría y medición de residuo postmiccional ³⁰.
- Urinocultivo (si sedimento patológico).
- Valoración del uso de tratamiento complementario ³¹.
- Entrega de diario miccional y cuestionario.

SEGUNDA VISITA (2-3 MESES POST-INYECCIÓN)

- Efectos adversos.
- Flujometría con residuo postmiccional.
- Urinocultivo (si sedimento patológico).
- Grado subjetivo de satisfacción.
- Cuestionario de síntomas/molestias y calidad de vida.
- Recogida de diario miccional y entrega de nuevos.
- Estudio urodinámico ³².

Si el tratamiento es eficaz y sin complicaciones, se instruirá al/la paciente a que vuelva si:

1. Presenta algún efecto adverso.

2. Cuando el efecto del tratamiento decaiga y requiera un nuevo ciclo de toxina.

El /la paciente puede tomar medicación oral complementaria como tratamiento sintomático en espera de la reinyección.

³⁰ Si aparece residuo alto asintomático puede ser aconsejable vigilar la evolución del mismo.

³¹ Se advierte al paciente sobre la posibilidad de reducir dosis de anticolinérgicos (si los tomaba previamente) e incluso suspensión.

³² Este estudio es opcional en el contexto de estudios prospectivos. El criterio de reinyección es en la mayoría de los casos clínico, no urodinámico.

MANEJO DEL PACIENTE ANTE LA FALTA DE RESPUESTA

Si el tratamiento con OnabotulinumtoxinA no obtiene el resultado deseado, habría que valorar si es tras una primera inyección o tras reinyecciones ³³:

1. Tras primera inyección:

- a. Fallo de técnica: en la preparación de la toxina o en la técnica de inyección endoscópica. Revisar técnica empleada y repetir a partir de los 3 meses.
- b. Residuo elevado: instaurar pauta de cateterismo intermitente según volumen residual. Posteriormente si se decide reinyectar disminuir dosis indicada en 50 U.
- c. ITU intercurrente: tratamiento antibiótico empírico, previa recogida de Urocultivo (idealmente según antibiograma).
- d. Dosis insuficiente: en VHI aumentar 50 U y en VHN en 100 U (15).

2. Tras reinyecciones:

Además de lo anterior, habría que valorar la posibilidad de aparición de anticuerpos antitoxina. Esto puede disminuirse respetando el período recomendado de 12 semanas entre inyecciones. Existen varios métodos en laboratorios internacionales para identificar la posible presencia de anticuerpos, puede ser útil utilizar el inmunoen-

³³ En los ensayos clínicos fase III EMBARK las proporciones que alcanzaron al menos una reducción del 75% en los episodios de incontinencia urinaria fueron del 46% en el grupo de OnabotulinumtoxinA, respecto del 17,7% de placebo. Los porcentajes que alcanzaron al menos una reducción del 50% en los episodios de incontinencia urinaria fueron del 60,5% en el grupo de OnabotulinumtoxinA en comparación con el 31% en el grupo placebo. En los ensayos clínicos fase III DIGNITY los porcentajes que alcanzaron al menos una reducción del 75% en episodios de incontinencia, fueron del 63% y del 24% para OnabotulinumtoxinA y placebo, respectivamente. Los porcentajes que alcanzaron al menos una reducción del 50% con respecto al inicio fueron del 76% y del 39%.

sayo automatizado desarrollado para ese fin, aunque son pocos los laboratorios que lo tienen disponible, o hacer un test de resistencia a la toxina (test del frontal), que consiste en infiltrar una pequeña cantidad de toxina botulínica A (15-20 U) en el corrugador frontal; en un paciente sin resistencia las arrugas desaparecen en una o dos semanas. Si esto no ocurriera, podríamos inferir la presencia de resistencia secundaria a anticuerpos.

3. Ante una respuesta parcial o la decaída del efecto del tratamiento valorar la reintroducción de medicación oral para VH.

En la Figura 1 se muestra un esquema del algoritmo de actuación ante la eficacia o no del tratamiento con OnabotulinumtoxinA en VH.

Figura 1. Algoritmo de actuación ante la respuesta al tratamiento.

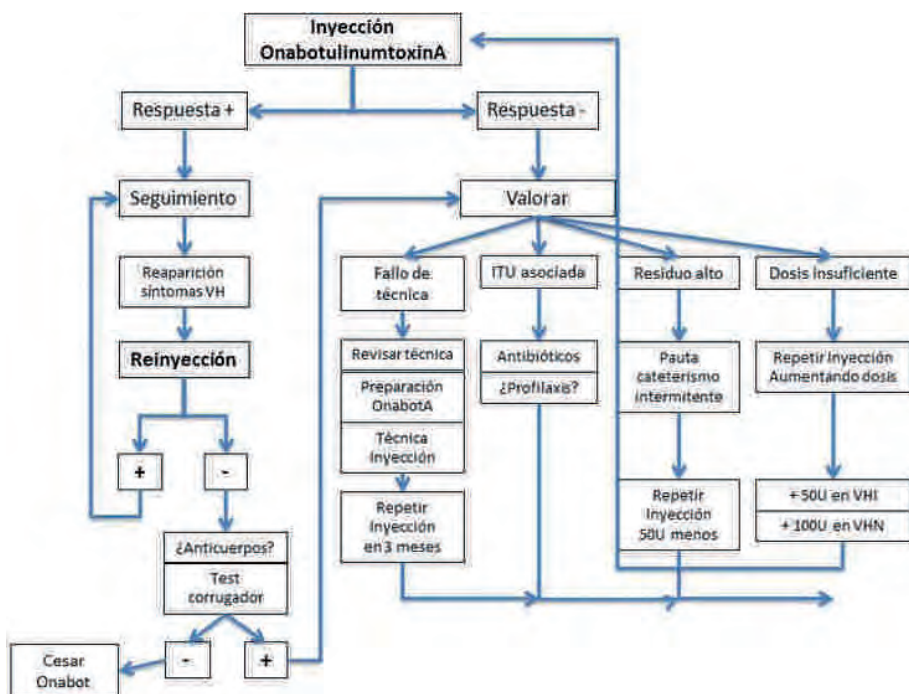


Tabla 1. Esquema de calendario de visitas propuesto para el seguimiento.

Procedimiento	Visita pretratamiento	Inyección	1-2 semanas post-tratamiento	2-3 meses post-tratamiento
Historia clínica	X			
Criterios de inclusión	X			
Consentimiento	X			
Diario miccional	X			X
Cuestionarios	X			X
Medicación de primera línea	X		X	X
Datos de la inyección		X		
Efectos adversos		X	X	X
Hoja informativa		X		
VAS tratamiento			X	X
Analítica	X			
Urocultivo	X		X	X
Ecografía	X			
Flujometría y residuo	X		X	X
Cistomanometría	X*			X**

* Obligatoria en pacientes neurógenos.

** Opcional.

Después de los 3 meses se recomendará al paciente que vuelva si:

1. Presenta algún efecto adverso.
2. Cuando el efecto del tratamiento decaiga y requiera un nuevo ciclo de toxina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
2. Mangera A, et al. An Updated Systematic Review and Statistical Comparison of Standardised Mean Outcomes for the Use of Botulinum Toxin in the Management of Lower Urinary Tract Disorders. *Eur Urol* 2013; 65(5):981-990.
3. Ficha técnica de Botox®, disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
4. Tan M, Kim E, Koren G, Bozzo P. Botulinum toxin type A in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2013 November; 59(11): 1183-1184.
5. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA 100U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2013;64(2):249-56 .
6. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189(6):2186-93.
7. Kuo HC, Liao C, Chung SD. Adverse Events of Intravesical Botulinum ToxinA Injections for Idiopathic Detrusor Overactivity: Risk Factors and Influence on Treatment Outcome. *European Urology* 2010;58: 919-926.
8. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010;184: 2416-22.

9. Sahai A, Khan MS, Le Gall N, Dasgupta P, GKT Botulinum toxin Group. Urodynamic assessment of poor responders after botulinum toxin-A treatment for overactive bladder. *Urology* 2008; 71(3): 455-9.
10. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, et al. 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.
11. J. Pannek, B. Blok, D. Castro-Diaz, G, et al. Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. European Association of Urology. Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Neurogenic%20LUTD_LR.pdf.
12. Schäffer W et al. Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, Filling Cystometry, and Pressure-Flow Studies. *Neurourold Urodyn* 21:261-274 (2002) accessible en: www.uang.org.gr/pdf/urodynamiccourse/GoodUDSPactices.pdf.
13. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique lors d'une intervention endoscopique urologique chez le coronarien, Juin 2012. HAS; http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201210/fiche_de_synthese__antiagregant_plaquettaire__urologie.pdf.
14. Hermieu JF et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Progrès en Urologie*, 2013;23:1457-1463.
15. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012;61:834-9.

**RECOMENDACIONES
PARA EL USO DE
ONABOTULINUMTOXINA
EN VEJIGA
HIPERACTIVA**



ES/0316/2104
Fecha de preparación Abril 20



**ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE UROLOGÍA**



© 2013 Allergan, S.A. www.allergan.es
® marks owned by Allergan, Inc.