



Toxina botulínica A: una opción terapéutica en vejiga hiperactiva

José G. Hernández Oropeza / Karol Ramos ¹.

¹Médicos especialistas Obstetricia-Ginecología y Disfunción y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico Hospital General "Dr. José Ignacio Baldó", Caracas

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 14 de Agosto del 2021 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta de la vejiga hiperactiva tratada con toxina botulínica A en pacientes que acuden a la Unidad de Uroginecología del Hospital General "Dr. José Ignacio Baldó" de Caracas, entre junio y agosto de 2014. Método: Se realizó un estudio clínico no controlado en mujeres con diagnóstico de vejiga hiperactiva, para evaluar la eficacia terapéutica y seguridad clínica de la toxina botulínica A comparando la sintomatología y las pruebas urodinámicas antes y después del tratamiento. Resultados: 80 % de las pacientes fueron mayores de 40 años de edad, después de la puntuación en el cuestionario de calidad de vida VHA-V8 disminuyó entre 2 a 4 veces respecto al inicio, hubo evidente mejoría en las pruebas urodinámicas -volúmenes de llenado vesical, CCMX, PMXDET, PFDET y RPM practicadas un mes después. Conclusión: La inyección de toxina botulínica A en el detrusor de pacientes femeninas con vejiga hiperactiva, mejoró de manera importante, tanto la sintomatología como los parámetros urodinámicos, comprobándose la eficacia y seguridad de su uso en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Palabras Claves: Toxina botulínica A. Vejiga hiperactiva. Pruebas urodinámicas

BOTULINUM TOXIN A: A THERAPEUTIC OPTION IN OVERACTIVE BLADDER

SUMMARY

Objective: To evaluate overactive bladder response to treatment with botulinum A toxin in patients of the Urogynecology Unit at General Hospital "Dr. Jose Ignacio Baldo" in Caracas, during June to August 2014. Method: We performed a clinical study not controlled in women with overactive bladder diagnoses, to evaluate therapeutical efficacy and safety of botulinum A toxin, comparing clinical data and urodynamics before and after treatment. Results: 80 % of patients has age more than 40 years, after treatment the punctuation of overactive bladder - V8 questionnaire to evaluate quality of life result reduced between 2 and 4 times than initial values, there were an evident improvement in urodynamics -vesical filling volumes, CCMX, PMXDET, PFDET and RPM done one month after. Conclusions: The intradetrusor injection of botulinum A toxin in women with overactive bladder produced an important improve in symptomatology and urodynamic parameters, being proof the efficacy and security of it use for clinical practice.

KEY WORDS: Botulinum A toxin, overactive bladder, urodynamic evidences.

TOXINA BOTULÍNICA A: UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN VEJIGA HIPERACTIVA

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Sociedad Internacional de Continencia (ICS, por sus siglas en inglés), la vejiga hiperactiva (VHA) se define como un síndrome caracterizado por polaquiuria, usualmente acompañada de urgencia miccional y nicturia con o sin incontinencia, en ausencia de patología local o factores metabólicos que puedan ser responsables de estos síntomas (1-6).

La vejiga hiperactiva es una entidad clínica que se caracteriza por la aparición de contracciones involuntarias durante la fase de llenado vesical. El síntoma principal es la urgencia miccional. Los síntomas de VHA, al igual que las incontinencias urinarias, impactan negativamente en la calidad de vida de aquellas personas que las padecen, provocando generalmente angustia psicológica importante y depresión, y pueden afectar incluso a sus relaciones personales y profesionales. Por esa razón, a la VHA también se conoce como el síndrome de la urgencia miccional y el síndrome de urgencia-frecuencia. Esta combinación de síntomas se asocia a la hiperactividad demostrable del detrusor durante la fase de llenado en la cistometría presión/flujo (1,5-8).

Uno de los tratamientos más utilizados en pacientes con vejiga hiperactiva ha sido con agentes antimuscarínicos, tales como oxibutinina y la tolterodina, aunque los resultados son satisfactorios en la mayoría de los casos, a veces no hay una respuesta adecuada. Además, estos agentes provocan varios efectos adversos que son una de las causas más frecuentes de abandono del tratamiento. La sequedad de la boca, constipación y visión borrosa son los

efectos adversos observados con mayor frecuencia (9). Mientras que el uso de la toxina botulínica A ha mostrado buenos resultados y tolerancia en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a otros tratamientos (10-15).

La toxina botulínica es el más potente veneno natural. Fue aislada por Van Emergem en 1897. (12,14) En la actualidad se conocen 7 serotipos de toxina que van de la A hasta la G, siendo las toxinas tipo A y B las comercialmente disponibles. La tipo A tiene como propiedad bloquear la liberación de acetilcolina de la terminal neuronal. Esta propiedad la ha constituido como una herramienta útil para el manejo de los pacientes con vejiga hiperactiva tanto neurogénica como idiopática (12,13).

La toxina botulínica A ha sido empleada desde hace muchos años en otros campos de la medicina para el tratamiento de varias enfermedades pero dentro de la especialidad urológica su uso ha sido más reciente. El primer reporte de utilización de toxina botulínica fue realizado por Dykstra y colaboradores en 1988 en el tratamiento de la vejiga neurogénica. Desde entonces su uso se ha difundido en forma importante, existiendo una amplia información bibliográfica respecto a su utilidad en vejiga hiperrefléxica, disinergia vésico-esfinteriana, dolor y espasmo del suelo pelviano, cistitis intersticial, adenoma de próstata, otras. De manera que, actualmente la inyección vesical de toxina botulínica A es una opción terapéutica para mejorar los trastornos urológicos (12,13,16).

La prevalencia de la enfermedad se calcula en aproximadamente 15 %-20 % de la población; sin embargo, se sabe que se incrementa con la edad, afectando hasta el 25 % de las mujeres mayores de 65 años y hasta el 80 % en ancianos. Más del 90 % de los casos no tienen una causa evidenciable (2,3,8).

Se ha estimado que la VHA afecta a 33 millones de personas en Estados Unidos. Aunque se calcula que sólo el 15% de las personas que sufren de incontinencia y síntomas de VHA soliciten atención médica. En Estados Unidos, de acuerdo al programa National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), existe una prevalencia de la VHA de un 16,9 % en las mujeres y de 16,05 % en los hombres, prevalencia que se incrementa con la edad (2,5,6).

En estudios clínicos llevados a cabo en España y otros países europeos se ha observado una mayor prevalencia de sintomatología urinaria en mujeres con respecto a los varones. Se ha demostrado, específicamente en mujeres, asociación entre la presencia de síntomas urinarios y la disminución de actividad sexual, así como la asociación de síntomas urinarios y patologías como depresión, infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, diabetes y obesidad (1,4,12).

Existen algunas evidencias estadísticas de diferentes autores, que han señalado la existencia de una mayor prevalencia de VHA en mujeres de raza blanca, hispánicas y asiáticas, sobre mujeres de raza negra (2,5).

El síndrome de vejiga hiperactiva es una enfermedad frecuente con un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida y representa una gran carga personal, sanitaria y económica, afectando el rendimiento laboral de quien la padece (1,6) Hasta 67 % de las mujeres con VHA refieren que sus síntomas afectan a su vida diaria. De las que tenían síntomas, 60 % los encontraron lo suficientemente molestos como para consultar a un

médico (2).

Por tanto, considerando el problema que representa la sintomatología de la vejiga hiperactiva para las mujeres afectadas y ante la posibilidad de disponer de un tratamiento, el cual pudiese contribuir a mejorar esta condición, se plantea la necesidad de realizar un estudio clínico, en la Unidad de Uroginecología del Hospital General “Dr. José Ignacio Baldó”, bajo la interrogante ¿Cuál es la respuesta de la vejiga hiperactiva tratada con toxina botulínicaA?

En tal sentido en revisión de la literatura, se encontraron trabajos como el de Pérez y Reyes (2), quienes concluyeron que el manejo médico con toxina botulínica tipo A (100 UI), constituye un tratamiento efectivo para el manejo de VHA refractaria a fármacos. No encontraron reacciones secundarias relevantes.

Garrido y cols. (11),.. concluyeron que la inyección de 300 UI de toxina botulínica tipo A en el detrusor ha demostrado ser eficaz y segura para el tratamiento del detrusor hiperactivo neurogénico refractario.

Rebassa y cols. (3) llevaron a cabo un estudio clínico en 2007 expresan en su estudio que el tratamiento con toxina botulínica es eficaz en la mayoría de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a otros tratamientos, manteniéndose la mejoría como mínimo durante 5 meses con la posibilidad de repetir la administración en caso necesario.

A continuación, se exponen algunos conceptos en fisiología y fisiopatología, importantes para la orientación de la conducta ante la VHA.

La micción normal incluye la coordinación de varias estructuras como la corteza cerebral, protuberancia, sistema nervioso periférico, somático, fibras aferentes sensoriales y componentes anatómicos del tracto urinario inferior. Asimismo, neurotransmisores centrales y periféricos como la acetilcolina, dopamina, óxido nítrico, entre otros, juegan un papel importante. La vejiga y la uretra actúan como una sola unidad (vesico-uretral) durante la función del tracto urinario inferior normal. El papel de esta unidad es el almacenamiento de la orina y la micción (17).

Los mecanismos esfinterianos femeninos dependen de la integridad del mecanismo esfinteriano uretral, que se compone de un músculo liso uretral intrínseco longitudinal y de un componente muscular estriado extrínseco más grande. Abarca los 2/3 proximales de la uretra.

El daño al esfínter o su inervación (nervio pudendo) por trauma obstétrico, reduce la efectividad de este mecanismo y predispone a la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE).

En la mujer los músculos del piso pélvico también tienen un papel importante para el mantenimiento de la continencia.

Un aspecto importante de la evaluación, consiste en valorar las consecuencias sobre la calidad de vida que generan los síntomas de VHA. Existen varios cuestionarios, los cuales se pueden aplicar para su evaluación, entre ellos el denominado VHA-V8. Además es necesario diagnosticar prolapsos de órgano pélvico, disfunción sexual y defecatoria. Se obtendrán los antecedentes médicos importantes y quirúrgicos tales como cirugías de vejiga o

ginecológicas. Resulta fundamental dentro de la historia clínica repasar los fármacos usados (18).

En la exploración física se debe hacer un examen neurológico exhaustivo donde se debe evaluar el estado cognitivo, los pares craneales, los reflejos tendinosos profundos y la fuerza muscular. La integridad del esfínter anal y los reflejos pélvicos son indicadores de la integridad de la medula sacra. Se debe evaluar la presencia de prolapso de órgano pélvico, la función de los músculos del piso pélvico, flujo vaginal, trofismo para ver si existe deficiencia de estrógeno. El tono de los músculos de piso pélvico se debe evaluar en reposo y durante la contracción puede ser en débil, moderado y fuerte o según el sistema de Oxford que va en una escala del 1-5 (18).

Las pruebas complementarias nos ayudan a corroborar el diagnóstico, dentro de ellas el examen simple de orina y urocultivo deben realizarse de entrada para descartar infecciones del tracto urinario ya que representa una causa frecuente de hiperactividad del detrusor. El conocido diario miccional, nos indica un reporte descriptivo de los hábitos de la paciente, tales como ingesta de líquidos, bebidas irritativas ingeridas, frecuencia miccional, volumen urinario eliminado, episodios de incontinencia urgencia, nicturia y el uso de material absorbente. Las pruebas urodinámicas representan el pilar fundamental para corroborar el diagnóstico de VHA ya que la cistometría es el único método objetivo para evaluar las contracciones del detrusor. Estudios de presión uretral y electromiografía complementan estas pruebas (18).

En cuanto al tratamiento, la VHA se puede tratar de diversas maneras y se divide el tratamiento en farmacológico y no farmacológico. El tratamiento no farmacológico debe iniciarse con maniobras de reentrenamiento vesical donde se instaura un programa de micción programada con aumento progresivo del intervalo de las micciones, basándose en la suposición de que los esfuerzos conscientes para suprimir los estímulos sensitivos restablecerán el control cortical de una vejiga no inhibida, con lo que se recuperaran unos patrones miccionales normales. La biorretroalimentación es una forma de reeducación de la paciente, de tal modo que se hacen accesibles procesos fisiológicos normalmente inconscientes, mediante señales auditivas, visuales o táctiles. La estimulación eléctrica es otra opción usada en el tratamiento no farmacológico de estas pacientes ya que actúan estimulando el brazo aferente del arco reflejo pudiendo logrando así contractilidad de los músculos de suelo pélvico (18).

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico para esta enfermedad son los fármacos antimuscarínicos los cuales tienen cierta selectividad por los receptores M3. Entre ellos, los prescritos con mayor frecuencia son la oxibotunina y la tolterodina. Estos agentes actúan inhibiendo las contracciones, aunque debido al efecto antimuscarínico pueden provocar efectos adversos importantes, por lo que la paciente decide abandonar el tratamiento (18).

Existen casos refractarios los cuales deben ser resueltos mediante otras alternativas terapéuticas (2). La inyección intravesical, directamente en el detrusor, de toxina botulínica tipo A se usa cada vez con mayor frecuencia como intervención para la vejiga hiperactiva refractaria al manejo farmacológico, con un grupo considerable de informes de casos y series en la literatura que sugieren efectos beneficiosos (2,8,13,14,16).

El mecanismo de acción de la neurotoxina botulínica consiste en inhibir la liberación de acetilcolina de las terminaciones neuronales a nivel de la unión neuromuscular, provocando una denervación química temporaria con pérdida de la contracción muscular, dando lugar a una parálisis transitoria de la musculatura. (2,13,15)

De los pacientes con VHA tratadas con toxina botulínica A, el 60 % al 80 % muestran mejoría. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento se limita a una duración de 6-8 meses. La inyección en el trigono ha sido tema de controversia debido a que inocular toxina cerca de los meatos ureterales puede ocasionar reflujo vesico-ureteral; sin embargo, debido a que el trigono es una zona muy innervada algunos lo incluyen en la zona a inyectar (19).

El evento adverso más importante relacionado con aplicación de toxina botulínica es aumento del volumen residual posterior a la micción, ocurre en el 10 % - 20 % de las pacientes. Dicha retención generalmente es transitoria y desaparece al mes en la mayoría de los casos (19).

En este trabajo el objetivo es evaluar la respuesta de la vejiga hiperactiva tratada con toxina botulínica A en pacientes que acuden a la Unidad de Uroginecología del Hospital General "Dr. José Ignacio Baldó" de Caracas, entre junio y agosto de 2014.

Se trata de un ensayo clínico no controlado, mediante el cual se evaluó el tratamiento de la vejiga hiperactiva (VHA) con toxina botulínica A en 13 pacientes con dicho diagnóstico, en la Unidad de Uroginecología del Servicio de Cirugía del Hospital General "Dr. José Ignacio Baldó" de Caracas, quienes luego de cumplir los requisitos de inclusión, firmaron el consentimiento informado y practicarles la evaluación urodinámica, recibieron la aplicación intravesical de toxina botulínica A. Se incluyeron pacientes con VHA que no respondieron al tratamiento con agentes antimuscarínicos o que abandonaron el tratamiento con estos agentes antimuscarínicos debido a presentar efectos adversos severos. Se excluyeron pacientes con miastenia gravis o alguna patología neurológica que afecte el tracto urinario inferior, con obstrucción del tracto urinario, infecciones urinarias activas, o con neoplasia del tracto urinario inferior.

A cada paciente se le realizó historia clínica completa, incluyendo examen neurológico, diario miccional, uroanálisis, urocultivo, y estudio urodinámico previo al tratamiento y otro estudio urodinámico de control a los 30 días después de la inyección de toxina botulínica A. Los parámetros urodinámicos que fueron analizados son los siguientes: capacidad cistométrica máxima (CCMX); presión máxima del detrusor (PMXDET); presión de fin de llenado (PFL) y residuo postmiccional (RPM).

Se procedió a la recolección de los datos de investigación, mediante la utilización de un formulario, diseñado específicamente con ese propósito, el cual contiene la información demográfica de cada paciente, así como la valoración de la función miccional, incluyendo al cuestionario VHA-V8 y el diario miccional; además del registro de los resultados de las pruebas urodinámicas. Parte de la información requerida se obtuvo mediante la entrevista clínica, siempre resguardando la privacidad y confidencialidad de la paciente.

La técnica utilizada para la aplicación intravesical de la toxina botulínica A (19) se describe a continuación:

- Se prepara previamente la toxina botulínica diluyendo 100 UI en 10ml de solución salina al 0,9%, de modo que cada ml contengan 10 unidades.
- Con la paciente en quirófano, posición de litotomía dorsal con sedación endovenosa.
- El polvo desecado se reconstituye con solución salina 0,9%.
- La cistouretroroscopia se lleva a cabo inicialmente, además de notar cualquier anomalía intravesical, la configuración de la vejiga da idea de la planificación de la separación de las inyecciones, con fin de cubrir la mayor parte de la vejiga como sea posible.
- Mediante el cistoscopio, con aguja calibre 23 conectada a jeringa con la toxina, se inyecta directamente el músculo detrusor en 20 sitios diferentes, abarcando toda su estructura, sin inocular en el trigono ni en las cercanías de los orificios ureterales, aplicando 0,5 ml en cada sitio, para una dosis total de 100 UI.
- Revisión cistoscópica final para evidenciar y evitar sitios de sangrados locales.
- La paciente egresa al cabo de 2 horas de observación, a fin de detectar cualquier efecto negativo que pueda ocurrir.

Para el análisis, se utilizaron pruebas de análisis descriptivos por medio de porcentajes y promedios. Para las variables nominales se procedió a calcular sus respectivas frecuencias, tanto absolutas como relativas (porcentajes).

RESULTADOS

De las 13 pacientes, solo 10 regresaron a la evaluación a los 30 días. En el grupo de edad mayor de 40 años hubo 8 de las 10 pacientes estudiadas, lo que representa el 80 %. El grupo menor de 20 años edad, así como el de entre 20 y 40 años de edad, hubo en cada uno una paciente, es decir, el 10 %, respectivamente.

En las 10 pacientes con VHA hubo una disminución de los síntomas después del tratamiento con TBA según la valoración por el cuestionario de calidad de vida VHA-V8. En todos los casos la disminución en el puntaje fue entre 2 a 4 veces del valor que tenían antes del tratamiento y en 3 pacientes el valor final alcanzó cifras menores que 8.

La polaquiuria y la urgencia miccional presentes inicialmente en el 100 % de las pacientes, un mes después del tratamiento con TBA disminuyeron a 20 % y 10 %, respectivamente. La nicturia pasó del 90 % (antes) al 10 % (después). Tanto los episodios de incontinencia como el uso de material absorbente se redujeron desde el 60 % inicial a 30 % final.

En cuanto a los valores urodinámicos, al comparar los volúmenes antes y un mes después del tratamiento con TBA, el volumen de primer deseo aumentó de 176 mL a 247,5 mL; el volumen para la urgencia miccional aumentó de 253 mL a 396 mL; la capacidad cistométrica máxima (CCMX) desde 320,8 ml se incrementó a 479,8 ml; y el residuo postmiccional pasó de 50,7 mL a 55,3 mL.

Hubo una disminución en las presiones urodinámicas posterior al tratamiento con TBA. Para PMXDET los valores antes y después fueron de 94,6 % y 47,4 %, respectivamente; y para

PFDET de 59,2 % y 37 %, respectivamente.

Con respecto al objetivo de fomentar estilos de vida saludables a las pacientes se les dio charlas y sesiones educativas sobre medidas higiénico-dietéticas, entrenamiento vesical y práctica de ejercicios de Kegel, cuyos resultados influyeron positivamente coadyuvando con el tratamiento farmacológico y se reflejaron a través de las respuestas de las pacientes al cuestionario de calidad de vida VHA-V8 donde se evidencia una mejoría de considerable significación.

DISCUSIÓN

Hasta ahora, la vejiga hiperactiva es tratada, desde el punto de vista farmacológico, con agentes antimuscarínicos con resultados aceptables. Sin embargo, en ocasiones la respuesta a estos agentes no es satisfactoria o bien la paciente se hace refractaria al medicamento. Asimismo, uno de los inconvenientes son los efectos adversos -sequedad de la boca, constipación y visión borrosa- que causan el abandono del tratamiento. También hay contraindicaciones para su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención gástrica, y deben ser utilizados con precaución en pacientes de edad avanzada, en reflujo gastroesofágico, constipación, trastornos cognitivos y demencia (9).

A partir de este contexto surge la opción terapéutica de la inyección de TBA, cuya administración ha venido siendo cada vez frecuente para el tratamiento de la VHA refractaria, lo cual es debido a la eficacia y relativa inocuidad que se ha demostrado con su uso en muy diversos campos de la medicina (20).

En este estudio, se utilizó la dosis total de 100 UI de TBA inyectada en el músculo detrusor de pacientes femeninas con diagnóstico de vejiga hiperactiva, obteniendo resultados adecuados en cuanto a la mejoría de la sintomatología como en los parámetros urodinámicos. Dicha dosis fue utilizada por otros autores encontrando igualmente resultados favorables (2,3,21,22). No obstante, es de observar que en otros estudios se han administrado dosis de 200 y 300 UI de TBA (11, 20,23).

La edad mayor de 40 años predominó en las pacientes con un 80 %, al igual que se observa en la mayoría de los estudios sobre VHA, en los cuales la edad avanzada es un factor muy frecuente (2,23). Sin embargo, se han reportado experiencias con el uso de TBA en pacientes pediátricos con VHA logrando resultados aceptables en cuanto a eficacia e inocuidad (22). Nuestra experiencia incluyó a una paciente de 16 años de edad con VHA refractaria tratada con TBA, quien toleró bien el procedimiento de la inyección intravesical, mejorando satisfactoriamente la sintomatología, los parámetros urodinámicos, y su calidad de vida.

Después del tratamiento con TBA, en las 10 pacientes con VHA hubo una disminución de los síntomas -polaquiuria, urgencia, nicturia y episodios de incontinencia-, así como de la cantidad de material absorbente utilizado según lo registrado en el diario miccional. Durante el procedimiento de inyección intravesical de TBA no ocurrieron efectos adversos de importancia relacionados con la inyección, ni tampoco durante el seguimiento, observándose una relativa inocuidad del tratamiento, tal como se ha informado en la literatura médica. En

algunos estudios los únicos efectos adversos observados en menos del 5 % de los casos han sido infección urinaria y retención urinaria (2,3,10-16,21-27).

Los cambios observados al comparar los parámetros urodinámicos previos y un mes después del tratamiento fueron igualmente acompañados por una significativa mejoría en la sintomatología, reflejada en la calidad de vida de las pacientes, ya que se logró disminuir los episodios de incontinencia y la cantidad de material absorbente utilizado. Esta consecuencia coincide con los hallazgos de otros estudios similares (2,3,10-16,21-25).

CONCLUSIONES

La inyección de 100 UI de toxina botulínica tipo A en el detrusor ha demostrado ser eficaz y segura para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Con el tratamiento se observó una importante mejoría de la sintomatología así como de los parámetros urodinámicos analizados -capacidad cistométrica máxima (CCMX), presión máxima del detrusor (PMXDET), presión final del detrusor (PFDET); y residuo postmiccional (RPM)-, presentándose diferencias clínicamente significativas antes y después de la inyección de TBA. No se presentaron efectos adversos significativos. Si bien, los resultados obtenidos demuestran la eficacia y seguridad del tratamiento de la VHA con TBA en un reducido número de pacientes, se consideran preliminares y es necesario ampliar la investigación en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Martínez E, Ruiz JL, Arlandis S, Rebollo P, Pérez M, Chaves J. Análisis del síndrome de vejiga hiperactiva y de la incontinencia urinaria en mujeres laboralmente activas entre 25- 64años. Estudio EPICC. ACTAS UROL ESP 2010;34(7): 618-624.
2. Pérez RJ, Reyes MA. Vejiga hiperactiva y su manejo con toxina botulínica tipoA en el Hospital General de México. Rev Mex Urol 2010;70(4):228-242.
3. Rebassa M, Conde G, Cholvi1 M, Briones G, Mus A, Blasco M, Fuentes I, Hidalgo F, Gutiérrez C. Nuevo tratamiento para la vejiga hiperactiva. Experiencia inicial en el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria con toxina botulínica tipoA. Med Balear 2007;22(2):28-33.
4. García MJ, Brenes FJ. Diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva en las consultas de urología y atención primaria en España. Arch. Esp. Urol 2007;60(1):15-21.
5. Dávila H y Nieves L (Eds).Soc. Primer Consenso Venezolano en vejiga hiperactiva. Caracas 2005. Venez Urol y Soc Venez Ginecol Obstet.
6. Walters D, Karram M. Uroginecología y Cirugía Reconstructiva del piso pélvico. Mosby: Cleveland: 2008.
7. Arrabal MA, Nogueras M, Jiménez A, Palao F, Tinaut J, López V; Zuluaga A. Reflujo vesicoureteral en vejiga hiperactiva: resolución con inyección de toxina botulínica. Arch Esp Urol 2012;65(9):844-848.

8. Salirrosas M, Manunta A, Bensalah K, Lobel B, Ferhi K, Miaadi N, y col. Calidad de vida luego del tratamiento con toxina botulínica Escalas Ditrovie y Qualiveen. *Rev Peru Urolog* 2007;16(1):15-18.
9. Jiménez MA. Tratamiento farmacológico con anticolinérgicos. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(4):37-42.
10. Velázquez M, Solano S, López N, Rodríguez S. Diagnóstico y tratamiento de la vejiga hiperactiva idiopática. Guía clínica. Abril 2010. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO). Disponible en: http://www.comego.org.mx/GPC_TextoCompleto/12-Diagnostico%20y%20tratamiento%20de%20la%20vejiga%20hiperactiva%20idiopatica.pdf Consultado: 01/04/2014.
11. Garrido GL, Medrano A, Becher E, Mazza O. Evaluación urodinámica de la eficacia de la toxina botulínica en el detrusor hiperactivo neurogénico refractario. *Arch. Esp. Urol* 2008;61(7):786-792.
12. Chavarria J, Conejero J, García L, Conejero A, Ramírez L, Sarrias F. Revisión del uso de la toxina botulínica en urología. *Arch. Esp. Urol.*, 55, 2 (167-176), 2002
13. Plata M. Toxina botulínica en el manejo de la hiperactividad idiopática del detrusor refractaria a tratamiento farmacológico. Experiencia de la Fundación Santa Fé. *Urol Colomb* 2008;17(3):49-56.
14. Guzmán S, Honeck P, Weiss J, Badawi JK, Alken P, Bross S. Inyección de toxina botulínica en disfunción vesical neurogénica y no neurogénica. *Arch Esp Urol* 2005;58(7):651-655.
15. Fadil JL. Uso actual de la toxina botulínica en enfermedades urológicas. *Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio* 2008;16:144-149.
16. Gómez A.; Barberà S.; Izquierdo C. Inyección de toxina botulínica en la vejiga hiperactiva: eficiencia en los costes y en los cuidados. *Asoc Esp Enf Urol* 2012;122:29-31.
17. Chappel C, MacDiarmid S, Patel A. *Urodinámica Fácil*. 5ª Ed. Amolca. Londres: 2012.
18. Bent AE, Ostergard DR, Cundiff GW, SE Swift. *Uroginecología y Disfunción del Piso Pélvico* 2004. 20: 297-311.
19. Dmochowski R, Karram M. *Cirugía para la Incontinencia Urinaria*. Amolca. New York: 2014.
20. Martínez JA, Cuevas JO, Camacho AJ, Osornio V, Ahumada S, Fernández G, y cols. Impacto clínico del uso de toxina botulínica en el manejo de la disinergia detrusor-esfínter en pacientes pediátricos con vejiga neurogénica. *Rev Mex Urol* 2013;73(2):61-65.
21. Morales MV, Payares K, Zuluaga A. Conocimientos básicos sobre la toxina botulínica para una utilización terapéutica segura. *Rev Col Med Fis Rehab* 2013; 23(2): 147-159.
22. Seth JH, Dowson C, Khan MS, Panicker JN, Fowler CJ, Dasgupta P, y cols. Botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder: UK contributions. *J Clin Urol* 6(2) 77-83.
23. André Santos A, Martins C, Cruz F. Botulinum toxin treatment for bladder dysfunction. *International Journal of Urology* 2013;20(10):956-962.
24. Tincello DG, Rashid T, Revicky V. Emerging treatments for overactive bladder: clinical potential of botulinum toxins. *Res Rep Urol* 2014;6:51-57.
25. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU International*. 2013;111(1):106-113.
26. Longon M, Contardi JC, Damiani H, Fadil JL. Resultados de la inyección de toxina

botulínica A en vejiga neurogénica en pacientes con lesión medular. Rev Colomb Méd Fís Rehab 2012; 22(2).

27. Pellin D, Martínez S, Toro-Merlo J. Protocolo de Atención en Uroginecología y Piso Pélvico. Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Sociedad Venezolana de Sexología Médica, Sociedad Venezolana de Coloproctología, Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis. Ateproca. Caracas: 2013.